

Année 1970

THÈSE

N° 566

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean Claude SALTIEL

Né le 29 Janvier 1939 à PARIS

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE DES DONNEES IMMUNOLOGIQUES
CONCERNANT LA SARCOIDOSE

Président : M. G. BROUET, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551624_0043

Année 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean Claude SALTIEL

Né le 29 Janvier 1939 à PARIS

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE DES DONNEES IMMUNOLOGIQUES
CONCERNANT LA SARCOIDOSE

Président : M. G. BROUET, Professeur



A ma mère,

Je lui dois tout.

A la mémoire de mon père.

A ma femme,

qui m'a grandement aidé dans la réalisation
de ce travail.

A mon fils.

A Monsieur le Doyen Georges BROUET

Qui nous a accueilli dans son service .

Qui nous a fait bénéficier de sa grande
connaissance de la pneumologie .

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse .

A Monsieur le Professeur Agrégé Jacques CHRETIEN
Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse ,

Qui nous a fait bénéficier de sa haute
compétence de clinicien et d'enseignant ,

Qu'il trouve ici l'expression de notre
reconnaissance et de notre respectueux
attachement.

A M. le Professeur B.N. HALPERN

Professeur au Collège de France

Dont l'enseignement vivant et humain
nous a fait découvrir et aimer l'Immunologie.

En témoignage de notre gratitude pour tout
ce qu'il nous a enseigné.

A M. le Docteur Louis-Aimé TEYSSIER

Assistant des Hôpitaux

En témoignage à ses grandes qualités
de coeur et d'esprit.

A nos Maitres dans les Hôpitaux de Paris :

Externat :

M. le Professeur Fernand FLABEAU

M. le Docteur Pierre BLANCHON

M. le Docteur Lucien ROUQUES

M. le Professeur Agrégé Jean HAZARD

M. le Professeur Charles DEBRAY

M. le Professeur René WOLFROMM

Internat :

M. le Docteur Pierre BLANCHON

M. le Professeur Roger LESOBRE

M. le Docteur Pierre CHOUBRAC

M. le Professeur Agrégé André MATHIVAT

M. le Professeur Agrégé Claude MACREZ

M. le Doyen Georges BROUET

En témoignage de notre grand respect.

INTRODUCTION

Lors de la II^e Conférence Internationale sur la Sarcoidose, réunie à Washington en 1930, il a été convenu de donner à la maladie la définition suivante :

"La Sarcoidose est une affection granulomateuse systématisée, d'étiologie et de pathogénie indéterminée. Les ganglions lymphatiques médiastinaux et périphériques, les poumons, le foie, la rate, la peau, les yeux, les os, les phalanges et les parotides sont, dans l'ordre, les organes les plus fréquemment atteints, mais d'autres organes ou tissus peuvent être intéressés. Le test de KVEIM est souvent positif, et les réactions d'hypersensibilité à la tuberculine sont souvent diminuées. Une hypercalciurie et une augmentation des globulines sériques sont également des signes humoraux importants. L'aspect caractéristique des nodules épithélioïdes, avec peu ou pas de nécrose, n'est pas pathognomonique et il faut éliminer la tuberculose, les affections fongiques, la beryllose et les réactions sarcoïdes locales.

Le diagnostic doit être tenu pour exact chez les malades qui présentent un tableau clinique significatif et une biopsie montrant des nodules épithélioïdes ou un test de KVEIM positif."

Plusieurs termes de cette longue et assez imprécise définition montrent déjà l'importance des phénomènes immunologiques au cours de la sarcoidose :

- C'est d'abord la "dépression des réactions d'hypersensibilité à la tuberculine", qui n'est qu'une des expressions de la dépression générale de l'hypersensibilité retardée.

- C'est ensuite l'"augmentation des globulines sériques", qui, elle aussi semble témoigner d'un désordre immunitaire, dans la mesure où elle porte avant tout sur les γ globulines.

- Enfin, le test de KVEIM, dont la positivité est un des éléments essentiels du diagnostic, a tous les caractères d'une réaction d'hypersensibilité retardée.

Nous nous proposons, dans ce travail, de passer en revue les différentes études immunologiques publiées, afin de faire le point de l'état actuel de nos connaissances sur les aspects immunologiques de la sarcoïdose de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN.

Nous étudierons successivement :

- Les phénomènes en rapport avec la réaction d'hypersensibilité immédiate ou humorale,

- Les modifications des réactions d'hypersensibilité retardée, ou cellulaire,

- Les problèmes posés par le test de KVEIM

- Enfin, dans un dernier chapitre, nous tenterons de voir ce que l'immunologie a apporté et est susceptible d'apporter à une meilleure connaissance de la Sarcoïdose.

PREMIERE PARTIE

L'HYPERSENSIBILITE DE TYPE IMMEDIAT AU COURS DE LA SARCOIDOSE

Il existe plusieurs voies d'abord de l'étude de la réaction d'hyper-sensibilité immédiate .

- La première question est de savoir s'il existe une modification quantitative et/ou qualitative des globulines anticorps . Pendant longtemps l'étude du profil électrophorétique a été le seul moyen d'appréciation de ces protéines sériques . Actuellement, l'étude immuno-électrophorétique et les méthodes d'immuno-diffusion en gel, permettent de séparer les diverses classes d'Immuno-Globulines .

- On peut aussi se demander si la réponse humorale des malades à une agression antigénique est normale ou pathologique .

- On peut encore rechercher, dans le sérum des malades, des anticorps spécifiques d'un antigène quelconque, bactérien, viral ou parasitaire .

- D'autres questions peuvent encore se poser :

. Le sérum des patients contient-il un taux normal de complément, d'anticorps "naturels" ?

. Contient-il des globulines dont les propriétés particulières expliqueraient certains aspects de la symptomatologie ?

C'est à ces questions qu'ont tenté de répondre les différents auteurs dont nous allons maintenant analyser les travaux .

CHAPITRE I

LE TAUX DES PROTEINES SERIQUES

I. - LES DONNEES DE LA LITTERATURE

C'est SALVESEN (294) qui, en 1935, attire le premier l'attention sur les modifications des protides sériques au cours de la sarcoïdose, en observant, chez trois patients, une élévation du taux sanguin des protéines totales (de 90 à 96,7 g/l), due à une élévation du taux des globulines (de 50,5 à 61 g/l).

HARREL et FISHER (115) et HARRELL (114) en 1939 trouvent, chez 7 de 11 patients, un taux de protides totaux supérieur à 80 g/l., avec un chiffre maximum de 96,4 g/l. Chez 9 patients existe une élévation des globulines, qui atteignent 60 g/l dans 2 cas. BING, en 1940, (8) trouve des modifications identiques chez 2 patients, de même que GUTMAN et coll. (110) qui, dans 5 cas, trouvent que l'élévation porte essentiellement sur les euglobulines et les pseudo-globulines I.

En 1941, LONGCOPE (201) décrit, chez 17 de 18 malades, une baisse des Albumines, et, dans le même nombre de cas, une élévation des globulines. Les protéines totales sont augmentées dans 13 cas.

L'année suivante, FISHER et DAVIS (89) étudient 12 patients. Huit sont porteurs d'une sarcoïdose évolutive, chez 4 d'entre eux existe une élévation globale du taux des protéines, et, chez 7 de ces 8 malades existe un taux de % globulines supérieur à 17 % (1 cas supérieur à 45 %, et 5 cas supérieurs à 30 %). Chez les 4 patients porteurs d'une sarcoïdose inactive, ils observent 1 protidogramme normal, et, dans les 3 autres cas, une élévation non significative du chiffre des globulines. Ces auteurs remarquent que "le profil électrophorétique est identique à celui que l'on observe lorsqu'il existe une formation d'anticorps sous l'effet d'un agent infectieux".

SEIBERT et NELSON (301) trouvent, chez 5 patients, des taux de protéines totales allant de 69 à 88 g/l. Les Albumines sont diminuées,

les δ globulines augmentées (de 24,1 à 35,6 %) et les α et β globulines normales.

REISNER (280) en 1944 trouve, sur 28 sérums, 8 cas où le taux de protides totaux dépasse 79 g/l, dont 3 valeurs supérieures à 75 g/l. Dans tous les cas, le taux des globulines est augmenté, et, souvent, le rapport Albumines/Globulines tend à s'inverser, alors même que le taux des protéines totales est normal.

SEIBERT et Coll. (302) confirment ces résultats dans 11 Sarcoidoses, dont 4 sont vérifiées histologiquement. CURTIS et GREYBI (59) trouvent, chez 12 patients, 3 sérums contenant un taux élevé de protéines totales. Les globulines sont augmentées dans 4 cas. Enfin, le rapport S/G est inversé dans 1 cas, diminué dans 4.

Des résultats identiques vont être publiés par RICKER et CLARK (284) qui trouvent, "dans près d'un tiers" de 40 cas, des protides totaux dépassant 80 g/l, avec un taux de globulines supérieur à 30 g/l chez 19 de 31 sujets, et supérieur à 40 g/l chez 11 patients ; par Mc CORT et Coll. (219) qui étudient 27 sérums, par RILEY (285) qui trouve une élévation des globulines chez 67,5% de 37 patients, par LONGCOPE et FREIMAN (202) qui examinent le sérum de 86 sarcoidiens. Ces derniers auteurs remarquent que, généralement, les modifications du protidogramme sont le fait de la période active de la maladie.

COWDELL (55) trouve, sur 48 sérums, un taux de globulines supérieur à 40 g/l dans 11 cas.

En 1955, HAZMAN (111) observe des modifications identiques, et, comparant les protidogrammes de sarcoidiens et de tuberculeux, insiste sur la valeur de l'électrophorèse des protéines pour différencier ces deux affections.

MATHER et Coll. (216) qui étudient 93 sérums, ne trouvent d'hyperglobulinémie que dans 10 cas.

En 1956, JAMES (148) observe, chez 14 de 50 sujets, une élévation des α_2 et/ou des β globulines, dans 14 cas. Chez les 8 patients étudiés par JENCKS (192) le taux de protéines totales est normal, mais il existe toujours une baisse des albumines et une élévation des protéines.

Pour SUNDERMAN et SUNDERMAN (34), la courbe électrophorétique du sérum sarcoidien serait très caractéristique : elle prend, en effet, dans leurs 9 cas, un aspect en "marches d'escalier", où le taux des glo-

bulines s'élève progressivement des α_2 aux γ globulines, qui représentent la marche supérieure. Les albumines ont une valeur normale.

Pour FERGUSON (88) les protéines totales ne sont augmentées que dans 1 cas sur 29.

Dans la série d'ISRAEL et SONES (139), faite de 130 malades, le taux des globulines atteint ou dépasse 35 g/l dans 45,6 % des cas.

L'aspect en marche d'escalier est retrouvé par LEVITT (195) en 1959.

Une série très importante, comprenant 1194 dossiers, étudiée entre 1949 et 1954 par CUMMINGS (57) confirme l'hyperglobulinémie.

Mc CUISTON et HUDGINS (220) qui confirment les résultats de SUNDERMAN, comparent les électrophorèses effectués chez des sarcoïdiens, des tuberculeux et des patients porteurs de Mycobactérioses atypiques. Ils retrouvent dans la sarcoïdose, les modifications désormais classiques. A l'opposé, dans la tuberculose, l'élévation du taux des α_2 - globulines est le fait fondamental. Enfin, dans 74 affections pulmonaires dues à des Mycobactéries atypiques, ces auteurs trouvent un profil électrophorétique qui se rapproche de celui de la Sarcoïdose. Toutefois, conclut-il "la similitude s'arrête là : il n'existe aucune ressemblance ni clinique ni radiologique entre Sarcoïdose et Mycobactérioses atypiques". La même année, ces auteurs décrivent une observation qui leur semble tout à fait caractéristique (221), celle d'un patient qui, porteur d'une Sarcoïdose connue depuis 8 ans, va contracter une tuberculose évolutive. A cette occasion, au protidogramme en "marche d'escalier" va se substituer un tracé typique de Tuberculose, comportant une élévation des α_2 - globulines.

Plus récemment, FROEHLICH (94) étudie 221 électrophorèses effectuées chez 54 patients. Il trouve, dans 72 % des cas, "l'image attendue de réaction inflammatoire" : élévation des globulines, avec diminution correspondante des albumines. Le chiffre des protides totaux ne dépasse 80 g/l que dans 16 % des cas.

BACCHARACH (4) trouve une inversion du rapport S/G chez 48 de 89 sarcoïdiens.

JOHNSON et WAKEFIELD (163), qui étudient 24 sujets Noirs et 57 Blancs, trouvent une élévation des γ globulines chez 71 % des patients du 1er groupe, et 30 % seulement des patients du 2e groupe.

Dans la série de MAYOCK et Coll. (218), les dosages des protides sont effectués chez 135 patients. L'albumine est basse dans 50 % des cas et la moitié des sérums contient un taux de globulines supérieur à 41 g/l.

En 1964, LEBACQ (184) examine 129 électrophorèses effectuées chez 75 patients. Il trouve, d'une manière générale, un taux élevé de globulines avec inversion du rapport sérum-albumine/globulines dans 50 % des cas. L'élévation des globulines porte surtout sur les α_2 - globulines (supérieures à 10 g/l dans 10 % des cas) et les γ - globulines (supérieures à 18 g/l dans 56 % des cas). Dans 15 cas, les γ - globulines dépassent 18 g/l, alors que le chiffre des protides totaux est inférieur à 75 g/l. Le traitement stéroïdien, de même que la guérison spontanée, sont suivis du retour du protidogramme à la normale chez 28 patients.

GREENBERG et Coll. (108) observent un protidogramme normal dans 66 % de 246 échantillons de sérum. Lorsqu'elles existent, les anomalies portent surtout sur les γ - globulines (14 %) et les α_2 - globulines (10 %). Ces auteurs notent l'absence de parallélisme entre les résultats de l'électrophorèse et les résultats de l'examen clinique ou radiologique, des tests cutanés tuberculiniques ou du test de KVEIM. De même, l'atteinte hépatique, vérifiée par biopsie chez 16 malades sur 37 ne semble pas influencer sur le taux des protides.

Pour BASSET (2), au contraire, il semble exister un parallélisme entre les désordres sériques et l'aspect radiologique. Ainsi le taux des protides totaux est supérieur à 80 g/l chez 33 % des patients au stade I et 86 % des patients au stade III. De même, l'hyperglobulinémie est observée dans 27 % des cas au stade I, et 56 % des cas au stade III.

NORBERG (244) qui étudie 97 patients, trouve un taux de protides totaux significativement élevé à tous les stades, et ce d'autant que l'affection est évolutive. De même, le taux d'albumines est diminué à tous les stades. Les α_1 globulines sont toujours normales. Les α_2 - globulines sont élevées dans les cas évolutifs. L'augmentation des γ globulines n'est pas rare. Enfin, le taux des γ globulines normal au stade I, est élevé dans les formes évolutives aux stades II et III. Enfin, l'érythème noueux s'accompagne d'une élévation des α_2 et α_3 - globulines, alors que les γ - globulines restent normales.

Cet auteur n'observe aucun rapport entre le taux des globulines et l'atteinte de l'intégrité hépatique. Par contre, et ce phénomène n'est pas expliqué, cet auteur (245) observe une relation entre la protidémie totale et l'orthostatisme : alors que le matin, les valeurs moyennes de la protidémie sont identiques chez les témoins et les sarcoïdiens, les

taux trouvés après orthostatisme s'élèvent dans les deux groupes, mais de façon moins importante chez les sujets sains, où la différence entre les 2 chiffres est de 8,3 %, que chez les sarcoïdiens, où ce chiffre atteint 14,5 %. L'absence de mesures semblables chez d'autres malades, tuberculeux par exemple, ne permet pas d'affirmer que ce phénomène soit particulier à la Sarcoïdose.

INGESTAD et TRYDING (135) et INGESTAD et Coll (136) étudient 115 patients. Ils observent une baisse de l'albumine aux stades I, II et III, qui tend à disparaître lors de la stabilisation de la maladie. Les α_1 , α_2 et β globulines sont surtout élevées au stade II. Le taux des γ - globulines est anormalement élevé aux stades II et III. Quant au chiffre des protéines totales, il reste stable dans tous les groupes. Ces auteurs n'observent aucun rapport entre les anomalies du protidogramme et l'état fonctionnel hépatique, étudié par l'épreuve à la B.S.P., qui est perturbée chez 22 de 66 patients (135).

HUNT (130) quant à lui, ne trouve aucune anomalie électrophorétique chez 14 sarcoïdiens de race blanche.

L'étude de SILTZBACH (317) porte sur 259 patients. Cet auteur trouve une franche élévation des γ -globulines, dépassant 35 g/l, chez 158 d'entre eux (61 %), et ce, quel que soit le stade de la maladie.

En 1968, GOLDSTEIN et ISRAEL (99) examinent le sérum de deux groupes de patients : 204 Noirs et 58 Blancs, et étudient le comportement des diverses fractions sériques en fonction de la durée, de l'activité et du stade radiologique de la maladie, à l'intérieur de chacun des groupes. La première constatation effectuée chez 11 sujets sains (20 Noirs et 24 Blancs) est que le taux d'albumine est plus bas, et le taux de globulines plus élevé, chez les Noirs que chez les Blancs. Selon la durée et l'activité de la maladie, ils constatent que les valeurs moyennes relevées chez les Blancs sont à peine pathologiques. Chez les Noirs par contre, les α_2 et γ - globulines sont significativement augmentées lors des sarcoïdoses subaiguës ou chroniques. En cas de sarcoïdose inactive, seul le taux bas d'albumine est pathologique. La même différence entre les 2 groupes est retrouvée lorsque l'on se réfère au stade radiologique. Chez les Blancs, on n'observe aucune modification notable. Au contraire, chez les Noirs, il existe une élévation des γ globulines aux stades II et III.

Enfin, les examens répétés montrent qu'une augmentation progressive des γ -globulines est le témoin d'un certain potentiel évolutif de la maladie. A l'opposé, une diminution ou une stabilité de ce taux est en faveur d'une évolution bénigne.

NORBERG (256) revient en 1967 sur ce problème, en utilisant cette fois une méthode d'électrophorèse de zones sur chlorure de polyvinyl, plus sensible que l'électrophorèse sur papier. Elle n'observe aucune modification du taux des protéines totales, ni des γ -globulines. L'albumine est abaissée, les α 1 et α 2 globulines sont très significativement élevées, et l'augmentation des β - globulines, moins importante, reste toutefois statistiquement significative.

Enfin, plus récemment, SELROOS (304) qui étudie 123 patients, comparés à 40 témoins sains, observe un taux de protéines totales variant de 71 à 74 g/l. Le taux moyen de l'albumine est significativement abaissé. Les α 1 - globulines sont normales. Le taux des α 2 - globulines est augmenté en cas de sarcoïdose au stade I, surtout lorsqu'existe un érythème noueux, et, dans une moindre proportion au stade II. Le taux des β globulines est trouvé anormalement élevé aux stades I et II. Enfin le taux moyen des γ - globulines est augmenté à tous les stades.

II. - OBSERVATIONS DIVERSES

ZINNEMAN et coll. (373) rapportent en 1954 l'observation d'une patiente porteuse d'une agamma-globulinémie, et chez qui la biopsie d'un ganglion axillaire et l'examen de la rate, avaient montré la présence de tubercules sarcoïdiens. De même, BRONSKY et DUNN (28) citent un patient porteur d'une sarcoïdose typique, avec test de KVEIM positif, dont le taux de γ - globulines était de 2,3 g/l. A l'immuno-électrophorèse, on notait l'absence d'IgA et d'IgM et un effondrement du taux des IgG.

TURKINGTON et BUCKLEY (352) rapportent le cas d'un Noir de 55 ans, porteur d'une macrocryoglobulinémie et d'une sarcoïdose.

Dans aucune de ces 3 observations, il n'est possible de relier la sarcoïdose aux anomalies protidiques. Dans les trois cas, il semble s'agir d'associations fortuites.

III. - QUELLES CONCLUSIONS TIRER DE CES TRAVAUX ?

Un fait frappe d'emblée ; l'absence de parallélisme entre les résultats rapportés par les différents auteurs. Nous avons vu, avec GOLDSTEIN et ISRAEL que les chiffres sont très différents selon que l'on s'adresse à un groupe de patients de race blanche ou à un groupe de race noire. D'autres facteurs interviennent encore, qui rendent les résultats difficiles à comparer :

- Age du sujet
- Etat physiologique (grossesse - convalescence...)
- Etat pathologique (infections associées)
- Ancienneté de la maladie
- Stade radiologique
- Extension générale
- Présence ou absence de symptomatologie...

Quoi qu'il en soit, on peut énoncer les conclusions suivantes :

- Il existe, dans un certain nombre de cas, des modifications du protidogramme dont les éléments les plus fréquents sont l'élévation du taux des protides totaux, des γ globulines surtout, et, à un moindre degré des α_2 globulines. Les albumines sont souvent diminuées. L'aspect en "marche d'escalier" n'a rien de caractéristique.

- Ces modifications, lorsqu'elles existent, sont surtout le fait des formes chroniques actives de la maladie.

- Elles ont tendance à disparaître lors de la guérison, spontanée ou favorisée par la corticothérapie.

- Leur évolution permet de donner, dans une certaine mesure, un élément du pronostic évolutif du processus. Par contre, des chiffres isolés, même très pathologiques ne permettent en aucune façon de fixer un pronostic.

- Les chiffres les plus pathologiques sont observés au cours des stades II et III.

- Enfin, lorsqu'il existe, l'érythème noueux modifie le profil électrophorétique, en élevant le chiffre des α_2 et β globulines.

La signification de ces anomalies protéiques est encore inconnue. On n'a pu relier les chiffres pathologiques à une atteinte hépatique histo-

logique. INGESTAD et TRYDING n'ont pas trouvé de corrélation nette entre les modifications du protidogramme et celles de l'excrétion de la B.S.P. D'autre part, on n'a pu mettre en évidence de rapport étroit entre le taux des globulines et l'existence d'anticorps anormaux.

Enfin, on comprend mal le rapport qui existe entre l'hyperglobulinémie et la station debout, trouvé par NORBERG.

CHAPITRE II

LES IMMUNO-GLOBULINES AU COURS DE LA SARCOIDOSE

I. - DONNEES DE LA LITTERATURE

En 1960, GRABAR et BURTIN (106), signalent, dans leur ouvrage consacré à l'analyse immuno-électrophorétique, que les modifications qu'ils ont pu observer sur les sérums de sarcoïdiens peuvent être considérées comme négligeables.

Chez un patient, LEBACQ (184) trouve, par immuno-électrophorèse, une augmentation importante et parallèle de trois protéines : la α -globuline, et les β_2A et β_2M protéines.

En 1966, PATNODE (255) étudie le sérum de 29 adultes porteurs de sarcoïdose confirmée par l'histologie. Il compare les taux d'Immuno-Globulines obtenus par une méthode d'immuno-diffusion simple en plaques, avec les taux observés dans des conditions techniques identiques chez 19 témoins normaux. La seule modification signalée par cet auteur est une élévation significative du taux des IgG, qui est en moyenne de 2249 mg/100 ml de sérum, contre un taux moyen normal de 691 mg/100ml.

BUCKLEY (34) utilisant une méthode de micro-immuno-électrophorèse, chez 16 patients, signale que la seule anomalie appréciable est une élévation des IgA. DADDI et CILDRONI-GRASSI (83), utilisant une méthode quantitative d'immuno-diffusion en plaques, confirme ce résultat, après étude de 62 sérums de sarcoïdiens, et 54 sérums normaux, les taux moyens sont respectivement de 330 ± 68 mg/100 ml, et de 278 ± 42 mg/100 ml.

HUNT (130) compare les taux d'immuno-globulines obtenus chez 14 Blancs et 5 Noirs. Dans le premier groupe, il obtient : dans un cas une élévation isolée des Ig A, dans un autre cas une augmentation des IgM et dans un troisième, une élévation des Ig G. Par contre, chez les

5 sujets Noirs, les 3 types d'Immuno-globulines ont des taux franchement élevés.

MUSTAKALLIO et Coll. (236) après étude de 51 sérums arrivent aux résultats suivants : les Ig M ont tendance à s'élever aux stades aigus de la maladie (érythème noueux, Stade I radiologique, réponse rapide au test de KVEIM). Les IgG et IgA sont souvent augmentées lors de l'apparition de lésions parenchymateuses radiologiquement visibles. L'élévation du taux des Ig G est plus durable que celle du taux des Ig A.

Les résultats publiés par NORBERG (217-218) sont un peu différents : La valeur moyenne du taux des IgA et des Ig M est significativement élevée dans les Sarcoidoses confirmées par l'histologie et ce d'autant plus qu'il existe un érythème noueux. Le taux moyen des Ig G est augmenté dès le stade I et très augmenté aux stades II et III. Il est possible que la sensibilité de la méthode utilisée par cet auteur lui permette d'apprécier plus facilement l'élévation des Ig A aux stades aigus.

CHAPMAN et CLARK (39) étudiant 12 sérums par immuno-électrophorèse, signalent une élévation des Ig A chez 9 patients et des Ig M dans 2 cas seulement. Par ailleurs, ces auteurs (39 - 40) trouvent fréquemment (19 cas sur 25 patients) des cryoglobulines, liées aux IgA et Ig M.

TURIAF et Coll. (348-351), après étude immuno-électrophorétique de 65 sérums, observent qu'il existe une élévation du taux des immuno-globulines dans 72 % des cas. Cette anomalie porte préférentiellement sur les Ig M, les Ig A sont les moins touchées. La dispersion et la pluralité lésionnelles paraissent susciter l'augmentation des Immuno-globulines, Ig M surtout, puisque l'immuno-électrophorèse est anormale dans 70 % des formes apparemment uni-viscérales et dans 82 % des formes multi-viscérales. Selon le stade évolutif, ces auteurs observent que l'inflation globale des Immuno-globulines est pratiquement égale aux Stades I et II. Là encore, ce sont préférentiellement les Ig M qui voient leur taux s'élever. Une autre constatation est que les anomalies semblent plus fréquentes chez les sujets allergiques à la tuberculine et chez ceux dont le test de KVEIM est positif.

GOLDSTEIN et Coll. (100-101) reprennent pour les Immuno-globulines, la méthode utilisée pour l'étude des protéines sériques, séparant les patients en deux groupes, selon la race. Le taux des immuno-globulines est mesuré selon une méthode d'immuno-diffusion en plaque.

Chez les sujets normaux (45 Noirs - 52 Blancs), le taux moyen

des Ig G et des Ig A est significativement plus élevé chez les Noirs (respectivement 1245 mg/100 ml et 238 mg/100 ml) que chez les Blancs (994mg/100 ml et 199 mg/100 ml). Le taux des Ig M est par contre identique dans les deux groupes.

Au cours de la Sarcoidose, les 12 sujets Blancs testés ont des taux normaux d'Ig G et d'Ig A. Les Ig M sont élevées chez 3 patients. Chez les Noirs (73 malades) le taux des Ig A et des Ig M est significativement élevé en cas de sarcoidose subaigüe et chronique. Les taux anormaux d'Ig G ne s'observent que dans les cas chroniques. Selon le stade radiologique, les Ig A et Ig M sont augmentées aux stades I et II. Au stade III, on trouve surtout une élévation des Ig G et Ig A. Enfin, en cas de Sarcoidose inactive ou à image thoracique normale, le taux des Immuno-globulines est normal.

Enfin, pour GOLDSTEIN et Coll., il n'existe aucun rapport entre les modifications des Immuno-globulines et la réponse à la tuberculine, contrairement à ce que trouvent TURLAP et Coll. (348-351). Le traitement cortisonique ne modifie pas les taux d'immuno-globulines.

SIME^VCEC et Coll. (326) trouvent, chez la plupart de leurs malades, une élévation significative du taux des Ig A. Les Ig M et Ig G peuvent être élevées, mais dans une moindre mesure. Enfin, dans quelques cas, ils ont observé un abaissement des Ig G.

SHARMA et Coll. (308) étudiant 71 Sarcoidiens, trouvent, globalement, des anomalies des Immuno-globulines dans 1/3 des cas. L'anomalie porte avant tout sur les Ig G (56 %), parfois sur les Ig A (27 %) et plus rarement sur les Ig M (13 %).

Ces auteurs n'observent aucun parallélisme avec le mode évolutif, l'aspect radiologique, la dépression des réactions d'hypersensibilité retardée de l'hypercalcémie.

Par contre, ils observent que dans 71 % des cas comportant une atteinte oculaire, il existe une anomalie immuno-électrophorétique (20 cas sur 28). Une telle anomalie s'observe dans 57 % des cas avec atteinte de système réticulo-endothélial, dans 52 % des cas comportant une atteinte cutanée et dans 36 % des cas d'érythème noueux.

CELIKOG^LLU et Coll. (36) étudiant 89 patients (14 Blancs, 28 Porto-Ricains et 47 Noirs) trouvent, globalement, une élévation des tiers types d'immuno-globulines. Les taux d'Ig M et d'Ig A sont identiques dans les trois groupes. Les Ig G sont surtout élevées chez les Noirs. Après guérison, alors que les Ig M et les Ig G reprennent un taux normal, les Ig A restent élevées.

Ces auteurs étudient les sérums prélevés 2 et 6 semaines après test de KVEIM (27 tests) et n'observent aucune modification induite par le test.

WENDEL (368) quant à lui, étudiant 50 sarcoïdiens, trouve un taux d'Immuno-globulines normal.

II.- CONCLUSIONS

Il est encore trop tôt pour tirer des conclusions formelles de ces travaux ; les résultats en sont en effet trop discordants, et ce pour plusieurs raisons :

- Les échantillons de population étudiés sont encore trop petits.
- Là encore, ils regroupent habituellement des patients disparates.
- Enfin, les techniques d'études sont fort différentes : quantitatives ici, semi-quantitatives ailleurs. Enfin les sérums de référence ont toujours une origine différente.

Ainsi, pour obtenir des résultats exploitables, il serait souhaitable que plusieurs auteurs se réunissent, afin d'élargir les échantillons et utilisent des techniques identiques, quantitatives de préférence et qu'ils notent, pour chacun des cas étudiés, un certain nombre de paramètres tels que : âge, sexe, ethnie, durée de la maladie, allure évolutive, stade radiologique, diffusion, état des réactions d'hypersensibilité retardée, réponse au test de KVEIM, traitement.

Ainsi seulement pourrait-on établir d'éventuelles corrélations entre le taux des protéines sériques des Immuno-globulines et les autres caractéristiques de la Sarcoïdose.

CHAPITRE III

LA REPONSE HUMORALE AUX AGRESSIONS ANTIGENIQUES

Les travaux que nous allons étudier dans ce chapitre prouvent le fait que les réactions d'hypersensibilité immédiate sont normales au cours de la Sarcoidose. Certains d'entre eux confirment conjointement l'affaiblissement des réactions d'hypersensibilité retardée.

Ainsi, SONES et ISRAEL (334) en 1954, vaccinent contre la coqueluche 20 sarcoïdiens et 10 témoins. Dans les deux groupes, ils observent après vaccination, un taux identique d'anticorps. Par contre, le résultat du test cutané est très variable selon le groupe : chez les 20 sarcoïdiens, 9 seulement auront un test cutané positif, et, ce, transitoirement, alors que le test est positif chez 8 des 10 témoins. Ces auteurs vaccinent, par le vaccin T.A.B., 14 sarcoïdiens et 18 témoins ; là encore, le taux d'anticorps sera identique dans les deux échantillons. De plus, la réaction locale à l'histamine est la même chez les sarcoïdiens que chez les sujets normaux. Enfin, le transfert passif, par la réaction de PRAUSNITZ - KUSTNER est identique dans les deux groupes.

L'année suivante, QUINN et Coll. (272) trouvent, chez 7 patients, un test de fixation du complément positif pour les oreillons, alors que le test cutané est négatif chez 6 d'entre eux. Ce fort pourcentage (85 %) de négativité est impressionnant lorsque l'on sait qu'il n'est que de 7 % dans une population normale.

SANDE et Coll. (298) étudient les effets de la stimulation antigénique par du sang incompatible : ils étudient les modifications du taux des agglutinines après injection de 1 cc. de sang incompatible à 39 sujets normaux, 21 tuberculeux et 19 sarcoïdiens. Le taux des agglutinines est identique dans les deux premiers groupes. Par contre, chez les sarcoïdiens non traités, ce taux est significativement supérieur. Après ACTH, ces auteurs obtiennent des taux moindres, mais qui restent encore supérieurs à la normale.

GREENWOOD et Coll. (109) mesurent le taux d'anticorps trouvé 2 semaines après injection d'anatoxine tétanique à trois groupes de patients, chacun divisé en deux sous groupes, selon que les sujets ont ou non déjà reçu une vaccination antitétanique, ce qui permet d'étudier les deux types de réponse à la stimulation antigénique : réponse primaire et réponse anamnétique.

L'étude de la réponse primaire est effectuée chez 12 sarcoïdiens, 14 témoins et 8 sujets porteurs de maladie de Hodgkin ou de lymphosarcome. Les titres trouvés chez les sarcoïdiens sont significativement inférieurs à ceux que l'on observe au sein du groupe témoin. Un important affaiblissement de la réponse est trouvé dans le groupe des réticuloses malignes. Au cours de la Sarcoïdose, le titre des anticorps se rapproche d'autant plus de la normale que la Sarcoïdose est inactive. A l'opposé, les titres les plus bas sont trouvés au cours des Sarcoïdoses en activité.

La réponse secondaire est étudiée chez 10 sarcoïdiens, 10 témoins et 5 sujets porteurs d'une réticulose maligne. Il n'existe pratiquement aucune différence dans la réponse des trois groupes. Ainsi, le déficit immunologique, s'il existe, ne porte que sur le développement de la réponse primaire. Par contre, la réaction à une injection de rappel s'effectue normalement.

Dans la même publication, GREENWOOD et Coll. signalent avoir trouvé le même taux d' α -antihémolysine staphylococcique chez 50 sarcoïdiens, 75 sujets normaux et 19 porteurs de réticulose.

En 1961, BARR et FAIRLEY (7), étudient la formation de l'anti-toxine tétanique après immunisation primaire (42 patients) et secondaire (15 malades) chez des sujets porteurs de réticuloses. Il n'obtient d'anomalie franche que chez les patients porteurs de réticulose maligne.

Enfin, en 1966, PERSELLIN (262) immunise 5 patients avec le vaccin T.A.B. Il injecte 0,5 ml de vaccin, à raison d'une injection par semaine pendant trois semaines. Au sixième mois, il effectue une injection de rappel. Des échantillons de sang sont prélevés avant immunisation, après chacune des trois premières injections, avant et une semaine après l'injection de rappel. Il constate que la réponse trouvée chez ces 5 patients est tout à fait normale tant en ce qui concerne l'évolution du taux des anticorps après immunisation primaire et secondaire, qu'en ce qui concerne la qualité des anticorps formés : au 14^e jour, il obtient des anticorps 19 S en grande quantité et un taux inférieur d'anticorps 7 S, ce qui est habituel au cours de la réponse primaire. Au 20^e jour, les

proportions d'anticorps 7 S et 19 S se sont inversées, ce que l'on observe habituellement lors de la réponse anamnétique.

oOo

En conclusion, les travaux s'accordent sur le fait que la réponse humorale à une stimulation antigénique est normale au cours de la sarcoidose. Cette constatation sera encore confirmée par les faits exposés lors du chapitre suivant.

CHAPITRE IV

ANTICORPS SPECIFIQUES AU COURS DE LA SARCOIDOSE

La majorité des travaux que nous allons maintenant passer en revue pose le problème de l'étiologie de la Sarcoidose. En effet, la question qui se pose est la suivante : existe-t-il dans la Sarcoidose, un taux excessif d'anticorps dirigé contre un antigène bactérien viral, parasitaire végétal ?, ce qui serait un signe indirect du rôle joué par ce ou ces antigènes dans la genèse de la maladie.

Ce problème est, bien entendu, largement dominé par la question des rapports éventuels qui existeraient entre la Sarcoidose et la Tuberculose.

I. - ANTICORPS DIRIGES CONTRE LES ANTIGENES DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Le test d'hémagglutination de MIDDLEBROOK-DUBOS donne le même pourcentage de résultats chez les sarcoïdiens et chez les sujets normaux anergiques à la tuberculine. Ainsi, FLEMMING et Coll. (90) trouvent, au cours de la Sarcoidose, un faible titre d'agglutination identique à celui des sujets témoins. De même, ROTHBARD et Coll. (291) trouvent 8 tests négatifs chez 8 patients.

En 1953, ODEGAARD(250) trouve un taux de positivité nettement inférieur au cours de la Sarcoidose (20 % de 19 malades) qu'au cours de la tuberculose (65 % de 19 malades).

Les résultats de SMITH et SCOTT (329) sont discordants, dans la mesure où ces auteurs trouvent 7 résultats positifs sur 11 Sarcoidoses étudiées, mais, d'une part, ces auteurs ne signalent pas le titre d'hémag-

glutination, et d'autre part, ils remarquent que dans 9 cas, des tests cutanés tuberculiniques ont été effectués avant les mesures, ce qui est susceptible, comme il est démontré dans le même travail, de positiver la réaction.

MULLER et Coll. (233 a) étudiant 111 sujets, trouvent assez souvent des réactions positives, mais toutefois moins fréquemment qu'au cours de la tuberculose.

ULSTRUP (353) trouve 16 cas positifs chez 19 Sarcoïdoses, mais avec, dans 15 cas, un titre ne dépassant pas 1/8.

Enfin, SPANBERG (337) trouve un pourcentage de 35 % de réactions positives au cours de la Sarcoïdose.

Ainsi, l'on peut constater que ces chiffres sont très éloignés de ceux que l'on trouve au cours de la tuberculose, si l'on se réfère au travail de GERNEZ-RIEUX et TACQUET (96) qui, étudiant 208 tuberculeux, trouvent 76 % de tests positifs, avec des taux d'hémagglutination au moins égaux à 1/16.

DECROIX et Coll. (73) trouvent chez 8 de 12 patients porteurs d'adénopathies hilaires, des anticorps contre la fraction polysaccharidique PmKO de NINA CHOUCROUN. Toutefois, ce résultat est sujet à caution, dans la mesure où aucun des patients n'est porteur d'une Sarcoïdose certaine, authentifié par l'histologie, les critères diagnostiques sont en effet l'existence d'un "syndrome ganglio-pulmonaire avec réactions tuberculiniques négatives".

La réaction de fixation du complément vis à vis d'un certain nombre d'antigènes du Bacille de Koch est utilisée par CARNES et RAFFEL (35). Ces auteurs utilisent plusieurs antigènes : bacilles tués par la chaleur, bacilles dégraissés, filtrats de milieu de cultures, extraits protéiques de milieu de culture, protéines bacillaires, phosphatides, cires, carbohydate du BK. Ils trouvent 61,7 % de réactions positives dans la tuberculose active, 33,3 % de réactions positives chez les sujets sains à réactions tuberculiniques positives, et 27,3 % de réactions positives, soit un chiffre très voisin, chez les sarcoïdiens.

Le test d'agglutination de la Bentonite a été utilisé par WALLACE et Coll. (358) qui recherchent l'apparition d'anticorps agglutinant des particules de bentonite sensibilisées par un antigène extrait du BCG, chez les tuberculeux et les sarcoïdiens. Ils trouvent dans les deux grou-

pes, des anticorps spécifiques. Ces anticorps sont des globulines 7 S chez les sarcoïdiens et 19 S chez les tuberculeux. Le titre de ces anticorps "tuberculosis-like" est habituellement moins élevé chez les sarcoïdiens.

En conclusion : l'ensemble de ces travaux va contre l'étiologie tuberculeuse de la sarcoïdose.

II. - ANTICORPS DIRIGES CONTRE DES MYCOBACTERIES ATYPIQUES

En 1961, CHAPMAN (37) attire l'attention sur la présence dans le sérum de sarcoïdiens, d'anticorps précipitants vis à vis de mycobactéries anonymes. Dès ce premier travail, CHAPMAN discute la spécificité de cette réaction.

Ultérieurement (38) il trouve un plus haut pourcentage de tests négatifs et une distribution à peu près égale des réactions positives selon les différents groupes de Mycobactéries, alors que dans le premier travail avait été observée une nette prédominance d'anticorps dirigés contre le groupe II de RUNYON (Scotochromogène). Sur 112 sérums testés, 88 possèdent des anticorps précipitant contre les antigènes de mycobactéries atypiques, 7 contre la vieille tuberculine de KOCH (O.T.) et 2 contre Blastomyces, 5 contre Histoplasma et 4 contre Cryptococcus.

PEPYS (260) et communication personnelle à SCADDING (297), toutefois utilisant les mêmes antigènes mycobactériens, trouve, très souvent de telles précipitines lorsqu'il utilise le sérum de sarcoïdiens, de sujets tuberculeux, asthmatiques et de témoins normaux. Ces résultats font suggérer l'hypothèse selon laquelle l'hyper-réactivité vis à vis des antigènes myco-bactériens notée par CHAPMAN n'aurait aucune spécificité, et serait seulement le reflet d'une augmentation des réactions d'hypersensibilité humorale.

En 1964, CHAPMAN et SPEIGH (41) rapportent les résultats observés chez 280 sarcoïdiens et 669 témoins, testés vis à vis d'antigènes préparés à partir de 24 souches de Mycobactéries. Ils observent la présence de précipitines chez 79,7 % des Sarcoïdiens et 31 % des témoins. Toutefois, dans certaines régions des U.S.A., le pourcentage de réactions positives est identique dans les deux groupes de sujets.

Enfin, chez 16 patients, les réactions qui étaient négatives ou

faiblement positives au début de l'affection, deviennent franchement positives lors de la régression des signes radiologiques.

À partir de cette constatation, ces auteurs (42) étudient l'évolution de ces anticorps chez trente sujets, qui sont suivis durant 6 à 30 mois. Dans tous les cas, ils observent de tels anticorps précipitants contre les mycobactéries atypiques. Ces anticorps tendent à disparaître entre le 6e et le 8e mois, lorsque l'évolution est favorable et persistent en cas de sarcoïdose active ou évolutive.

Ainsi, après avoir prôné cette réaction pour le diagnostic de la Sarcoïdose, ces auteurs lui accordent une certaine valeur pronostique.

Ces anticorps sont liés aux Ig A et Ig M (CHAPMAN et coll. (43)).

Des résultats opposés sont publiés par REID (278), qui, étudiant 29 patients, ne trouve pas d'anticorps précipitants vis à vis des mycobactéries atypiques. De même, MORLIN et Coll. (249) trouvent une proportion identique d'anticorps précipitants chez 88 sarcoïdiens (22 %) et chez 270 témoins (20 %).

Enfin, BICKHARD et SPEER (16) étudiant 54 Sarcoïdoses trouvent 96 % de réactions positives. Ils observent des résultats identiques chez 40 sujets porteurs de dermatoses et chez 20 tuberculeux.

On ne peut actuellement tirer aucune conclusion précise de ces travaux, si ce n'est :

- que les sarcoïdiens sont aptes à former des anticorps spécifiques des mycobactéries atypiques,

- que les résultats de telles études doivent être appréciés en fonction des résultats observés chez un groupe de témoins provenant de la même zone géographique, étant donné la variation de prévalence des infections à mycobactéries atypiques.

III. - ANTICORPS ANTI-MYCOBACTERIOPHAGES ET SARCOÏDOSE

En 1962, MANKIEWICZ et VAN WALBEEK (211) observent qu'un grand nombre de tuberculeux et de sarcoïdiens sont infectés par des mycobactériophages. Il est possible de trouver dans le sérum des individus normaux

infectés, et dans le sérum des tuberculeux des anticorps capables de neutraliser ces phages. À l'opposé, ces auteurs ne trouvent pas de tels anticorps dans le sérum des sarcoïdiens. D'autre part, si l'on cultive des souches de bacilles tuberculeux virulents, en présence de mycobactériophages, on observe l'apparition de souches de mycobactéries qui rappellent les mycobactéries photochromogènes.

Ces constatations permettent à MANKIEWICZ (207-208) d'émettre l'ingénieuse hypothèse selon laquelle la sarcoïdose serait due à des mycobactéries modifiées par les mycobactériophages, dont l'action pourrait s'exercer facilement, en l'absence d'anticorps neutralisants. Ces mycobactéries modifiées seraient à l'origine d'une réaction granulomateuse sans caséum.

En 1964, MANKIEWICZ (208) apporte un autre argument en faveur de cette théorie : elle dit en effet avoir pu isoler, à partir de tissus sarcoïdiens, et après cultures en série sur des milieux enrichis en sérum de lapin riche en anticorps - antibactériophages, des mycobactéries ayant les caractères des mycobactéries "anonymes". Enfin, cet auteur obtient, chez le cobaye infecté par un petit nombre de bacilles tuberculeux et un grand nombre de particules lytiques du phage DS6A, des lésions d'aspect sarcoïdien, et ce, d'autant que les animaux ont reçu de la cortisone, produit administré dans le but de déprimer la formation d'anticorps anti-mycobactériophages.

Enfin, plus récemment, ce même auteur (209) rapporte les faits suivants :

1 - Il est possible, en infectant des lapins avec des mycobactéries et des mycobactériophages, d'obtenir des lésions de type sarcoïdien, à condition de déprimer les réactions immunitaires des animaux avec de la cortisone, de la 6-mercaptopurine, ou d'autres agents immuno-dépresseurs.

2 - On trouve fréquemment des mycobactériophages dans le sérum de sarcoïdiens, alors qu'ils ne sont jamais isolés du sérum des sujets témoins.

3 - Une autre série d'expériences montre que des cobayes vaccinés par le BCG perdent leur allergie tuberculinique après injection intra-péritonéale de mycobactériophages.

Ainsi, pour MANKIEWICZ, l'absence d'anticorps neutralisant les

phages serait une caractéristique fondamentale de la Sarcoidose.

Toutefois, on peut apporter deux objections à cette hypothèse :

- D'une part, comme nous l'avons vu, la production d'anticorps est normale au cours de la Sarcoidose.

- D'autre part, dans un récent travail, étudiant 70 Sarcoidoses actives prouvées histologiquement et 81 patients non sarcoidiens, BOWMAN (25) observe que le sérum des sarcoidiens possède une activité neutralisante vis à vis des phages D 19, Léo et R1, dans 91 à 98 % des cas. Chez les 81 sujets témoins, une telle activité neutralisante est trouvée dans 83 à 85 % des cas, vis à vis des phages D 19 et Leo, et dans 100 % des cas vis à vis du phage R1.

Ainsi, l'hypothèse selon laquelle les sarcoidiens ne posséderaient pas d'anticorps anti-mycobactériophages reste à démontrer.

IV.- PRECIPITINES CONTRE LES EXTRAITS DE FOINS

Enfin, PEPYS (260-261) trouve une réaction normale, voire augmentée, du sérum sarcoidien vis à vis d'extraits de foins moisiss.

V.- ANTICORPS DIVERS

En 1969, FAVEZ (86), utilisant une méthode de cohémagglutination des hématies sensibilisées par l'antigène de KVEIM, montre la présence d'anticorps circulants spécifiques de cet antigène, au cours de la Sarcoidose. Il est trop tôt pour dire quelle est l'origine de ces anticorps. Il est probable qu'ils ne soient que la conséquence des lésions granulomateuses de la maladie et ne jouent aucun rôle dans sa genèse.

La même année, ELLING et FÄBER (77), utilisant une méthode d'immuno-fluorescence, montrent la présence d'anticorps anti-mitochondries dans 30 % des sérums de sarcoidiens, alors que ces anticorps ne sont trouvés que dans 4 % des sérums normaux. Là encore, il est difficile de préjuger des conséquences de cette observation.

Dans un autre ordre d'idées, CZERNILLEWSKI (59), recherche des auto-anticorps anti-leucocytaires, dans un certain nombre d'affections diverses, dont deux sarcoidoses. Il utilise une méthode "in vivo" qui

consiste à étudier la réaction cutanée provoquée par l'injection de lymphocytes autologues. Cette réaction est négative chez les 21 témoins. Elle est positive au cours d'un certain nombre de maladies telles que le lupus érythémateux chronique, la sclérodermie, la péri-artérite noueuse et la sarcoïdose. L'auteur se garde bien d'en conclure à l'origine auto-immune de la sarcoïdose.

CHAPITRE V

RECHERCHE DE PROPRIETES PARTICULIERES AU SERUM SARCOÏDIEN

I.- EFFET INHIBITEUR DE LA REPONSE A LA TUBERCULINE

C'est MARTENSTEIN (212 - 213) qui introduit la notion d'anticutines en trouvant que le sérum de deux patients atteints de lupus pernio était capable de réduire la taille des réactions tuberculiniques chez des sujets allergiques, lorsqu'il était ajouté à la tuberculine. Cette notion va "faire fortune", et plusieurs auteurs vont publier des résultats identiques : KISSMEYER et SCHULTZ (170), RAMEL (275), STEIN (339), HORTON et Coll. (126), PINNER et Coll. (264), BLOCH (22), WELLS et WYLIE (367), RILEY (285), STIRLING (340), MASCHER (215), ROSTENBERG et BREBIS (289).

Toutefois, MAGNUSSON (205), en 1956, effectue une étude comparative de la taille des réactions observées chez 210 sujets sains allergiques, après injection de tuberculine seule ou mélangée au sérum de sarcoïdiens (25 sujets) ou de témoins (11 dermites atopiques, 14 sujets sains). Il trouve que le sérum sarcoïdien est capable de déprimer 11,7 % des tests tuberculiniques, alors que le sérum des témoins déprime 14,1 % des tests. En conclusion, ce travail permet d'éliminer l'hypothèse de l'existence d'"anticutines", ou de tout facteur sérique qui influencerait la réaction tuberculinique, au cours de la Sarcoïdose.

Enfin, cette notion d'anticutine sera totalement infirmée par URBACH et Coll. (354) qui arrivent à obtenir des tests tuberculiniques positifs chez des sarcoïdiens anergiques, en leur injectant au préalable des lymphocytes de sujets sains allergiques. Ceci ne serait pas possible si l'organisme des sarcoïdiens possédait un quelconque facteur inhibiteur.

Malgré tout, DADDI et GIALDRONI-GRASSI (62 - 65) restent défenseurs de cette activité particulière du sérum sarcoïdien : ils **trouvent** une activité bloquante dans 88 % des cas étudiés. Cette activité bloquante se trouve dans une fraction contenant les Ig A. DADDI et GIALDRONI-GRASSI

(64) étudiant parallèlement des sérums de cirrhotiques, d'asthmatiques ou de sujets normaux, n'observent pas cette action inhibitrice, qui paraît être caractéristique de la sarcoidose. Toutefois, l'activité inhibitrice diminue avec la purification des IgA.

Il est très possible que l'inhibition des réactions tuberculiniques ne soit pas spécifique et soit secondaire soit à la dilution de la tuberculine dans le sérum, soit à sa rapide dispersion, sous l'influence d'une réaction urticarienne qui se produit lors de l'injection. On sait en effet (PEPYS (259) que de tels facteurs non spécifiques sont susceptibles de modifier la réaction tuberculinique.

II.- LYMPHOCYTOTOXICITE DU SERUM SARCOIDIEN

En 1969, BRUN (30) et BRUN et Coll. (33) étudient le comportement des sérums de sarcoidiens vis à vis de lymphocytes normaux étrangers et vis à vis des propres lymphocytes des patients, ainsi que le comportement des lymphocytes sarcoidiens et des lymphocytes normaux vis à vis d'un sérum anti-lymphocytes témoin, à la recherche d'une résistance acquise des lymphocytes sarcoidosiques. Cette technique comporte trois temps : préparation des suspensions de lymphocytes, dilution des sérums à l'eau physiologique, puis mise en contact des cellules et des sérums en présence de complément. Le résultat s'exprime en indice de lymphocyto-toxicité : pourcentage de lymphocytes détruits. Le taux observé chez les sujets normaux est d'environ 8 %, avec un chiffre moyen de 4%.

Les résultats obtenus sont les suivants :

1 - Lymphocytotoxicité de sérum sarcoidien vis à vis de lymphocytes étrangers : Le taux de lymphocytotoxicité est toujours pathologique en cas de sarcoidose active. Il est normal lorsque la maladie est stabilisée. Cet indice n'est pas influencé par la corticothérapie par elle-même, mais diminue parallèlement à la rétrocession des signes radiologiques qu'elle provoque (étude chez 20 patients).

2 - Lymphocytotoxicité du sérum sarcoidien vis à vis des lymphocytes autologues. Les lymphocytes ne sont pas immunisés vis à vis de leur propre sérum : en effet, les chiffres restent pathologiques, bien que nettement plus faibles que lorsque l'on étudie des lymphocytes étrangers.

3 - Comportement des lymphocytes vis à vis d'un sérum anti-lymphocytaire standard : cette étude, effectuée chez 20 patients, montre que, dans 85 % des cas, les lymphocytes de sarcoïdiens sont plus résistants que les lymphocytes normaux.

L'augmentation de la lymphototoxicité du sérum n'est pas fait spécifique de la sarcoïdose. Il s'observe aussi en cas d'autres affections touchant le système ganglionnaire et au cours des collagénoses.

Qu'apporte ce travail ? Rien en ce qui concerne la connaissance de la physiopathologie de la sarcoïdose : il ne fait que confirmer l'existence d'un trouble immunologique au cours de l'affection. En effet, rien ne permet d'affirmer qu'il s'agit là d'une preuve de l'origine auto-immune de la maladie. Tout au plus peut-il servir de témoin de l'évolutivité de l'affection.

CHAPITRE VI

OBSERVATIONS DIVERSES

I. - ANTICORPS NATURELS - COMPLEMENT

KALLINGS et LOFGREN (136) ont étudié l'activité neutralisante du sérum de 90 sarcoïdiens vis à vis du Coli-phage T2. Ils trouvent que 70 des 90 malades possédaient une activité sérique neutralisante normale. Chez les 20 patients qui ne possèdent pas cette activité, ils ont exploré le taux du complément. Ils trouvent une activité hémolytique normale chez 19 d'entre eux. Le complément n'est donc pas en cause, ce qui est confirmé par les résultats de BUCKLEY et Coll. (34), qui trouvent même une élévation de l'activité hémolytique chez 16 sarcoïdiens.

Ainsi, pour KALLINGS et LOFGREN (136), la baisse du pouvoir neutralisant du sérum sarcoïdien pourrait-elle être due à un défaut en "anticorps naturels" distincts du complément.

II. - LE FACTEUR RHUMATOÏDE AU COURS DE LA SARCOÏDOSE

En 1953, KUNKEL et Coll. (173) recherchent le facteur rhumatoïde au cours de la sarcoïdose et de certaines affections où existe une hyperglobulinémie. Ils observent un test au latex positif chez 6 de 61 sarcoïdiens. Ils notent aussi une réaction de précipitation avec des γ -globulines chauffées. Par contre, les tests d'hémagglutination d'hématies de moutons sensibilisées furent tous négatifs. Ces auteurs déniaient toute spécificité à ces résultats, dans la mesure où des résultats identiques sont observés chez certains patients porteurs de Kala-azar ou d'affections hépatiques. Ces réactions sont considérées comme étant en rapport avec l'hyperglobulinémie.

Trois ans plus tard, MULLER et Coll. (233) recherchent le facteur

rhumatoïde chez 244 sarcoïdiens. Le test au latex est positif, globalement dans 18,4 % des cas. Le taux de positivité varie avec l'ancienneté de la maladie, et passe de 11,7 % pour les sarcoïdoses ayant moins d'un an, à 32 % lorsque l'affection évolue depuis plus de 5 ans.

Plus récemment, ISRAEL et Coll. (144) étudient 51 patients, deux Noirs et 49 Blancs. Ils observent 3 tests au latex positifs chez les 16 hommes et 21 tests positifs chez les 35 femmes. Au total, 47 % des tests sont positifs. Ils ne trouvent aucune corrélation entre la positivité du test au latex et le taux des γ globulines, ou le stade de la maladie.

Pour JAMES (152), la positivité du test au latex n'est pas spécifique. En particulier, cet auteur n'a jamais trouvé de réaction de Waaler-Rose positive chez les patients chez qui ce test a été effectué.

BASSET (8), effectuant la réaction de Waaler-Rose chez 21 patients, trouvent deux réactions positives.

Enfin, SELROOS (304) trouve 20 réactions positives chez 66 femmes (15 %) et une seule chez 24 hommes (4 %).

En conclusion, il ne semble pas que la positivité du test au Latex, que l'on peut observer dans certains cas de sarcoïdose, soit spécifique, d'autant que des faits semblables ont été observés au cours d'autres affections pulmonaires. Ainsi, SINGER et Coll. (328) ont trouvé un test au Latex positif chez 13 % de 245 patients porteurs de tuberculose active.

DEUXIEME PARTIE

L'HYPERSENSIBILITE DE TYPE RETARDE
AU COURS DE LA SARCOIDOSE

CHAPITRE I

LES REACTIONS CUTANÉES

I.- REACTIONS CUTANÉES TUBERCULINIQUES

Dès 1914, JADASSOHN (147) remarque l'existence d'une anergie cutanée à la tuberculine au cours de la sarcoïdose. Deux ans plus tard, BOECK (22 a) observe des faits identiques chez deux de ses trois malades. Par la suite, de nombreux auteurs confirmèrent la fréquence de l'anergie cutanée à la tuberculine, lors de la sarcoïdose, au point que cette anergie sera considérée pour beaucoup comme un élément fondamental du diagnostic, et par certains comme un argument du rôle étiologique du bacille de KOCH.

De nombreux travaux se sont attachés à cet aspect de la sarcoïdose dont certains n'ont étudié que l'évaluation statistique de la fréquence de l'anergie tuberculinique et d'autres, essayant d'analyser plus intimement le mécanisme de carence immunitaire dont elle est le reflet, ont étudié l'évolution des réactions, et leurs rapports avec les autres anomalies immunologiques rencontrées au cours de la sarcoïdose.

A.- Fréquence globale de l'anergie tuberculinique

Le tableau ci-dessous résume les constatations des différents auteurs qui ont étudié l'état des réactions tuberculiniques dans leurs groupes de patients.

Il faut d'emblée insister sur le fait que ces résultats sont difficilement comparables dans la mesure où chaque auteur choisit une technique différente, donne ou non les doses de tuberculine injectées, la qualité de la tuberculine utilisée - vieille tuberculine de KOCH (O.T.) ou dérivé protéique purifié (PPD) - utilise des critères de positivité différents, affirme ou non la certitude de l'absence d'une tuberculose évolutive associée. Enfin, l'origine sociale et l'habitat - urbain ou rural - modifie sou-

vent les résultats.

Ainsi, il est rare que l'on puisse avoir avec certitude le critère d'anergie exigé par BJORNSTAD (21) : absence de réponse à l'injection intra-dermique de 1/10 de ml de tuberculine au 1/100 (soit 1 mg O.T.).

Quoi qu'il en soit, on peut considérer qu'au cours de la sarcoïdose évolutive, les réactions tuberculiniques sont négatives dans 60 à 80 % des cas.

Auteurs	Année	Nombre de malades testés	Réactions négatives %
LOEWY (196)	1921	128	67 %
MARTENSTEIN (212)	"	65	70% Cuti 83% I.D. 100 T.U
MARTENSTEIN et NOLL	1929	16	31 % -
KISSMEYER (169)	1932	82	60 %
LOMHOLT (199)	1937	49	72 %
BONNEVIE et WITH (23)	"	45	86,7 %
PAUTRIER (257)	1940	30	66 %
EPSTEIN (82)	"	-	85 %
LONGCOPE (201)	1941	23	84 %
ELSHOUT (80)	1942	35	82 %
DANBOLT (66)	1943	10	70 %
REISNER (280)	1944	35	60 %
GRAVESEN (107)	"	100	60 %
Mc CORT et Coll. (219)	1947	25	84 %
OPPENHEIM et POLLACK (253)	"	33	64 %
MICHELSON (227)	1948	9	38 %
LEITNER (192)	1949	36	50 %
RICKER et CLARCK (284)	"	88	96,6 %
MICHAEL et Coll. (226)	1950	163	50 % (pop. urbaines) 77 % (pop. rurale)
MOYER et ACKERMAN (232)	"	28	40 %
BJORNSTAD (21)	"	71	90 %
RILEY (285)	"	51	65 %
SEEBERG (299)	1951	15	46,6 %
GENDEL et Coll. (97)	1952	24	63 %
LOFGREN et LUNDBACK (198)	"	212	82 %
LONGCOPE et FREIMAN (202)	"	116	88 %
NITTER (241)	1953	90	76 %
COWDELL (55)	1954	49	65 %
DANBOLT (70)	"	51	89% (Cuti), 74% (I.D.)
SONES et ISRAEL (334)	"	38	63,2 %
WYNN WILLIAMS et EDWARD (371)	"	32	25 %
HOYLE et Coll. (129)	"	90	11 %
SILTZBACH (310)	1955	123	87 %
TURIAP et BRUN (348)	"	41	85 %
JAMES (148)	1956	150	63 %
CITRON et SCADDING (51)	1957	102	69 %
TEN HAVE (343)	1958	112	71 %
ISRAEL et SONES (139)	"	156	71,6 %
FERGUSON et PARIS (88)	"	29	86 %

Auteurs	Année	Nombre de malades testés	Réactions négatives %
SINGER et Coll. (327)	1959	43	79 %
CUMMINGS et Coll. (57)	"	276	95 %
REID et LORRIMAN (279)	1960	16	75 %
BACCHARACH (4)	1961	111	76 %
NOBECCHI (243)	"	94	68 %
FROEHLICH (94)	"	54	87 %
RUDBERG-ROSS (292)	1962	204	77 %
MAYOCK et Coll. (218)	1963	136	86 %
LEBACQ (184)	"	100	84 %
BRUN et PERRIN-FAYOLLE (31)	1964	42	73,5 %
ISRAEL et SONES (140)	1965	170	74,1 %
DADDI (60)	"	121	82 %
JAMES (153) (155)	1966-		
	1967	53	55 %
GAYRARD (95)	1967	-	76 %
SILTZBACH (317)	"	311	63 %
LORDON (203)	1968	46	53 %
TURIAF (348)	"	186	78 %
TURIAF et Coll. (350)	"	186	78 %
TURIAF et Coll. (350)	"	206	78 %
FRABUCHIN (273)	1969	-	34,6 %
HANNUSKELA et SALO (112)	"	283	21 %
SHARMA et Coll. (307)	"	60	73 %
SELROOS (304)	"	140	50,25 %
MEYER (224)	"	40	75 %
Série présente	1970	79 cutis 43 I.D.50 U	89,8 % 78,5 %

B.- Hypothèses avancées concernant la pathogénie de cette anergie

1 - La première hypothèse qui vient à l'esprit est que la sarcoïdose n'a aucune parenté avec la tuberculose, et que, d'autre part, les patients anergiques n'ont jamais été en contact avec le bacille de KOCH. En fait, les constatations de plusieurs auteurs viennent infirmer cette hypothèse. C'est ainsi que CITRON et SCADDING (51) trouvent des calcifications, vestige de la primo-infection tuberculeuse, chez 37 % de leurs malades. De même, BJORNSTAD (21) trouve 11 patients porteurs de calcifications hilaires chez 50 sarcoïdiens anergiques à la tuberculine, alors qu'il ne trouve de telles calcifications que chez 0,7 % de 585 témoins anergiques, non sarcoïdiens. De même, LOFGREN et LUNDBACK (198) observent des calcifications hilaires chez 71 de 112 sarcoïdiens anergiques. RUDBERG-ROSS (292) observe un complexe primaire calcifié chez 11 de 38 malades tuberculine négatifs. Enfin, de nombreux auteurs, tels que NITTER (241), LOFGREN et LUNDBACK (198), BRUN et PERRIN-FAYOLLE (31), HOSODA (127-128) et TURIAT (347) montrent qu'il est possible, dans de nombreux cas, de retrouver la notion de réactions cutanées positives avant l'installation de la sarcoïdose, au cours de laquelle les réactions se négativeront. Enfin, on connaît des observations de patients porteurs de tuberculose active chez qui se développe ultérieurement une sarcoïdose.

2 - Une autre hypothèse est que, dans le cas d'une tuberculose infection ou d'une tuberculose-maladie, le processus sarcoïdien provoquerait la mort des bacilles. Toutefois, ROSTENBERG et Coll. (290), LOFGREN et Coll. (197), FORCACS et Coll. (91) ont démontré que le BCG est détruit dans les mêmes délais chez les sarcoïdiens et chez les individus normaux.

3 - Pour JADASSOHN (147), la sarcoïdose serait une tuberculose avec "anergie positive", au cours de laquelle l'immunité vis à vis du BK étant très forte; il y aurait neutralisation de la tuberculine, et, en conséquence, anergie cutanée. Contre cette hypothèse viennent s'inscrire les travaux de URBACH, SONES et ISRAEL (354) : il n'est pas possible d'induire une sensibilité cutanée à la tuberculine chez des sujets sains anergiques, par un transfert passif de lymphocytes de sarcoïdiens.

4 - Pour PYKE et SCADDING (271) la négativité de la réaction tuberculinique serait secondaire à l'action de γ -globulines qui empêcheraient la liaison locale tissulaire de la tuberculine. Ces auteurs, ainsi que CITRON et SCADDING (51), utilisant la cortisone, soit par voie générale, soit ajoutée localement à la tuberculine, arrivent à positiver des réactions antérieurement négatives, alors que la cortisone était inf-

ficace chez des sujets normaux anergiques à la tuberculine. Ces auteurs obtiennent des réactions identiques chez les sarcoïdiens et chez des sujets sains antérieurement allergiques désensibilisés par la tuberculine.

Toutefois LEBACQ (184), BERNTON et CUMMINGS (15) n'ont pu obtenir de résultats identiques à ceux de SCADDING.

5 - Pour d'autres auteurs, tels que MARTENSTEIN (212) ou que PINNER et coll. (264), la tuberculine serait inhibée par des anticorps particuliers, les "anticutines". Toutefois, MAGNUSSON (205) après un travail expérimental fait chez 21 sarcoïdiens et 25 témoins servant de donneurs de sérum, et chez 210 sujets sains allergiques utilisés comme receveurs, conclut à l'absence d'un quelconque facteur sérique présent dans le sérum des sarcoïdiens, et qui influencerait les réactions cutanées à la tuberculine.

De plus, pour PEPYS (259) l'inhibition de la réaction par la sérum de sarcoïdiens serait due à l'action non spécifique de la production d'une papule.

Enfin, URBACH, SONES et ISRAEL (354) injectant à des sarcoïdiens anergiques des leucocytes de sujets allergiques, arrivent à transférer la positivité des réactions tuberculiniques, ce qui serait impossible si l'anergie cutanée était due à l'intervention d'un facteur sérique inhibant ("anticutines" de MARTENSTEIN) ou détruisant ("tuberculoclastine" de WELLS et WYLLIE (367)) la tuberculine. Ce travail infirme en outre l'hypothèse selon laquelle la peau des sarcoïdiens serait intrinsèquement "non-réactive" à la tuberculine.

6 - Explication réelle : l'affaiblissement des réactions d'hypersensibilité retardée.

En fait, la négativité des réactions cutanées tuberculiniques n'est qu'un des éléments d'un déficit immunologique plus vaste, et qui porte sur la totalité des réactions d'hypersensibilité retardée.

Ainsi, BROOKE et DAY (29) ont obtenu des résultats identiques chez 7 patients testés avec des tuberculines préparées à partir de 18 souches différentes de mycobactéries.

FRIOU (93) montre, en 1952, que la réactivité cutanée des sarcoïdiens est diminuée vis à vis d'autres antigènes, tels que la trichophytine, l'oïdomycine et l'antigène ourlien. SONES et ISRAEL (334) obtiennent des résultats identiques avec l'antigène de la coqueluche.

D'autres auteurs ont, comme nous le verrons plus loin, observé une diminution de la réactivité lors de tentatives de création de la dermite de contact au DNCB ou au NDMA.

D'autre part, les travaux d'URBACH et Coll. (354) apportent un argument de grande valeur. On sait, depuis les travaux de CHASE que les réactions cutanées à la tuberculine sont des manifestations d'hypersensibilité retardées, liées aux lymphocytes. Les travaux de LAWRENCE (181) ont montré qu'il était possible de transférer passivement la réactivité à la tuberculine à un sujet anergique, en lui injectant un mélange de leucocytes provenant de sujets normaux, tuberculine positifs. URBACH et Coll. reprenant ces travaux chez les sarcoïdiens obtiennent les résultats suivants :

- 6 patients anergiques reçoivent des lymphocytes de sujets allergiques. Dans les 6 cas, les réactions tuberculiniques deviennent positives.
- 4 patients anergiques reçoivent des lymphocytes de sujets anergiques. Dans deux cas, la réaction tuberculinique est négative et dans deux cas, on observe une réaction discrète.
- 2 patients anergiques reçoivent des lymphocytes de sarcoïdiens : dans les deux cas la réaction tuberculinique est négative.

De cette première série, on peut conclure que :

1 - Les travaux de LAWRENCE (181) sont confirmés : il est possible de transférer la réaction d'hypersensibilité tuberculinique en utilisant des lymphocytes sensibilisés.

2 - Les lymphocytes de sarcoïdiens ne sont pas capables de sensibiliser des sujets anergiques, ce qui exclut l'hypothèse d'une "anergie positive".

Dans un deuxième groupe expérimental, les receveurs sont des sarcoïdiens anergiques :

- 6 sarcoïdiens anergiques reçoivent des lymphocytes de sujets allergiques (7 tests sont pratiqués). Dans tous les cas, les réactions tuberculiniques sont fortement positives dans les 48 heures suivant le transfert.
- Un nombre égal de transferts témoins sont faits à partir de lym-

phocytes de sujets anergiques. On obtient des réactions négatives dans 4 cas, et très discrètement positives chez 3 sujets.

De cette deuxième série de transferts, on peut conclure qu'il est possible de transférer passivement la réaction d'hypersensibilité tuberculinique chez les sarcoïdiens, ce qui exclut, chez ces patients, l'hypothèse d'une hyporéactivité cutanée intrinsèque, et l'intervention de facteurs sériques, anticutines ou autres, pour expliquer l'anergie tuberculinique habituellement observée au cours de la sarcoïdose.

Enfin, les auteurs injectent à un sujet tuberculine-positif des lymphocytes provenant d'un sujet anergique et d'un sarcoïdien. Aucune modification des réactions cutanées n'est observée, ce qui permet d'éliminer l'intervention d'un facteur inhibiteur des réactions tuberculiniques.

LEBACQ (184) reprend ces travaux chez 6 sarcoïdiens et 10 sujets tuberculine-négatifs, dont 9 sujets normaux et un patient porteur de maladie de HODGKIN.

Chez les 6 sarcoïdiens et chez les 10 témoins, les réactions tuberculiniques deviennent positives après injection de leucocytes prélevés chez des sujets tuberculine-positifs. L'intensité de la réaction est variable selon le siège du test tuberculinique : phlycténulaire (8 sujets) ou au moins très positive lorsque la tuberculine est introduite à l'endroit même de l'inoculation des leucocytes, plus faible lorsque le test tuberculinique est effectué à distance du lieu de transfert, à l'autre bras par exemple.

Enfin KOHOUT (171) en 1967 réalise un travail identique chez 60 patients anergiques, divisés en 3 groupes : sarcoïdiens, sujets normaux, et sujets porteurs de lymphomes malins. Tous ces sujets ont des réactions négatives à 100 T.U. de vieille tuberculine de KOCH. Les donneurs sont des sujets sensibles à 0,1 T.U. de vieille tuberculine. Le fait original de ce travail est que l'auteur étudie les effets du transfert de quantités variables de leucocytes, obtenues respectivement à partir de 25,50 ou 400 ml de sang des donneurs. Avec de grandes quantités de leucocytes il est possible d'obtenir des tests tuberculiniques positifs à distance du point de transfert. De plus, la durée pendant laquelle les tests restent positifs est d'autant plus grande que la quantité de leucocytes injectée est plus importante : chez 8 de 12 patients recevant des leucocytes obtenus à partir de 400 ml de sang, les tests sont encore positifs après 3 mois.

Il faut toutefois citer le travail de SIMECEC (325) qui étudie le

transfert de l'allergie tuberculinique chez le cobaye, à l'aide de lymphocytes de ganglions tuberculeux et sarcoïdiens prélevés par ponction trans-bronchique sous bronchoscopie. Les animaux sont sensibilisés par voie intra-péritonéale.

Cet auteur dit avoir pu transférer ainsi la sensibilité à la tuberculine à l'aide des lymphocytes provenant des deux groupes de donneurs. Par contre, le succès du transfert est beaucoup plus rare lorsqu'il est effectué à l'aide de lymphocytes provenant de patients atteints d'adénites non spécifiques.

La conclusion de cet auteur est que la sarcoïdose et la tuberculose auraient une origine commune. La négativité des tests tuberculinique serait due à une "modification" des mycobactéries. En fait, nombre d'arguments épidémiologiques, cliniques et expérimentaux fait rejeter l'hypothèse de l'étiologie tuberculeuse de la sarcoïdose et les résultats de ce travail demandent confirmation.

En conclusion, l'anergie tuberculinique observée au cours de la sarcoïdose est due à l'absence de sensibilisation des lymphocytes, ce qui sera d'ailleurs confirmé par les études sur le comportement des lymphocytes en culture in vitro vis à vis de la tuberculine.

C.- Intensité de l'anergie tuberculinique

Plus qu'une anergie, il s'agit d'une hypoergie, qui entre dans le cadre d'une diminution, plus que d'une abolition complète des réactions d'hypersensibilité retardée. Ainsi, le pourcentage de sujets anergiques diminue avec la quantité de tuberculine utilisée pour le test. Un autre argument est apporté par les résultats de l'utilisation de "tuberculine dépôt", tuberculine en suspension huileuse, qui prolonge la durée du séjour de l'antigène au point d'injection. Ainsi, SEEBERG (299) teste 15 sujets avec la tuberculine ordinaire et la "tuberculine dépôt". Lorsque cette dernière est utilisée chez les sujets réagissant à la tuberculine ordinaire (7 patients), on obtient des réactions plus intenses et plus prolongées. Chez les 8 sujets anergiques à la tuberculine ordinaire, SEEBERG obtient 6 réactions positives avec la tuberculine dépôt. JAMES et PEPYS (156) utilisent la même technique chez 37 sarcoïdiens. Le chiffre des réacteurs passe de 4, avec la tuberculine ordinaire, à 17 avec la "tuberculine dépôt". On peut interpréter de même les résultats de PYKE et SCADDING (271) qui observent une augmentation de la réactivité à la tuberculine, chez des patients recevant de la cortisone par voie générale, ou un mélange cortisone-tuberculine. On sait, en effet,

(CITRON et SCADDING (51)) que la cortisone est susceptible de retarder la dispersion de substances injectées dans le derme, telles que la fluorescéine. On peut donc penser que la cortisone agit comme le véhicule huileux, en créant un "effet dépôt", diminuant la dispersion de la tuberculine.

Un autre argument en faveur de l'hypoergie est apporté par les travaux d'EPSTEIN et MAYOCK (84) sur l'induction de la dermite de contact chez les sarcoïdiens. Ces auteurs montrent en effet que les sarcoïdiens qui sont moins sensibles que les sujets normaux à l'action d'antigènes faibles, réagissent tout comme les témoins à la stimulation par des antigènes puissants.

D. - Evolution des réactions cutanées tuberculiniques

Il est intéressant de connaître l'état des tests cutanés tuberculiniques avant l'installation de la sarcoïdose, au cours de la maladie et après la guérison.

Les travaux utilisables, portant sur ce sujet, sont assez peu nombreux, dans la mesure où il est souvent difficile, voire impossible de connaître avec certitude l'état des réactions cutanées à la tuberculine avant la découverte de la sarcoïdose.

Ainsi, ISRAEL et SONES (140) étudiant 170 malades, ne parviennent à préciser l'état des tests tuberculiniques avant la survenue de la sarcoïdose que dans 4 cas (3 tests positifs, et 1 test négatif). LOFGREN et LUNDBACK (198) étudiant 100 patients anergiques, retrouvent la notion de tests antérieurement positifs dans 8 cas. BRUN et PERRIN-FAYOLLE (31) établissent la notion d'une positivité antérieure des réactions chez 9 de 31 malades. BACCHARACH (4) ne trouve, chez 111 patients, que 2 patients aux réactions antérieurement positives. HOSODA et Coll. (127) étudient 100 sarcoïdiens, dont 67 cas confirmés histologiquement, qui avaient tous été testés antérieurement à l'installation de la maladie. Ils trouvent, à ce moment 63 % de réactions positives à la tuberculine. Toutefois, ISRAEL conteste ce pourcentage, qu'il estime être de 28 % seulement, dans la mesure où aucun des autres sujets considérés comme allergiques ne présentait de nodule palpable à l'endroit du test, critère de positivité habituellement exigé.

Enfin, le travail le plus important est celui de TURIAT et coll. (350) qui a pu préciser l'état des réactions tuberculiniques avant la déclaration de la sarcoïdose chez 77 malades. Il a pu suivre pendant plusieurs années 57 de ces patients.

1 - Etat des tests cutanés à la tuberculine avant la découverte de la sarcoïdose

Pour HOSODA (127), 63 % des patients étudiés avaient des tests positifs, chiffre qui, nous l'avons vu, est sujet à caution. MEYER (224) ne trouve que 3 tests positifs, sur 40 sujets étudiés.

TURIAF et coll. (350) trouvent, chez 77 sujets, des tests positifs, dans 58,4 % des cas et négatifs dans 41,6 % des cas. Ces pourcentages sont assez voisins des chiffres trouvés dans un échantillon d'adultes normaux de 20 à 40 ans. HOSODA (128) trouve, de même, un pourcentage identique dans les 2 groupes de sujets.

2 - Etat des tests tuberculiniques à la découverte de la sarcoïdose

Nous avons vu, au Chapitre I, que le pourcentage d'anergiques peut être globalement estimé à 65 - 80 %. TURIAF et Coll. (350) trouvent un pourcentage d'anergiques de 78 %, chez 186 malades examinés. Ainsi apparaît un fait important : le pouvoir anergisant de la sarcoïdose. En effet, le taux des anergiques passe de 41,6 % avant l'installation de la maladie, à 78 %, après son début.

Ces chiffres laissent sous entendre que le déficit immunologique n'est pas pré-existant, mais qu'il est secondaire à la maladie.

Chez les 57 sujets qui ont pu être suivis de bout en bout par TURIAF et Coll. (350), nous avons vu que 41,6 % étaient anergiques avant le début de la maladie. Le taux des anergiques passe, après l'installation de la sarcoïdose, à 81,5 %, chiffre encore plus parlant.

De plus, ces auteurs ont, dans leur série, deux patients ayant des antécédents de tuberculose pulmonaire indiscutable, ouverte, bacillifère, avec franche allergie à la tuberculine. Après installation de la sarcoïdose, l'un d'entre eux avait une cuti-réaction faiblement positive, et l'autre ne réagissant pas à l'intra-dermo-réaction à 50 Unités.

3 - Evolution des épreuves cutanées au cours de l'évolution

Le devenir des réactions tuberculiniques après guérison de la sarcoïdose est diversement apprécié selon les auteurs. Ainsi, HOSODA et Coll. (127) constatent la restauration totale de l'allergie cutanée à la tuberculine lorsque disparaissent les images radiologiques. BRUN et PERRIN-FAYOLLE (31) estiment que la réapparition de l'allergie est un

critère de guérison. A l'opposé, ISRAEL et SONES (140-143) étudiant 60 patients guéris n'observent pas de réapparition de la sensibilité à la tuberculine. Ces mêmes auteurs, étudiant 360 sarcoïdiens (142) observent 13 sujets qui développèrent une tuberculose bactériologiquement confirmée. Au moment de la découverte de la sarcoïdose, 10 sur 13 étaient anergiques. Lors de la découverte de la tuberculose, tous sont allergiques. Par la suite, sur 8 patients qui purent être contrôlés, 5 avaient des tests tuberculiniques négatifs.

Dans la série de MEYER (224) sur 30 sujets anergiques lors de la découverte de la maladie, 4 deviennent allergiques. Pour CHUSID et coll. (48) l'évolution de la maladie ne modifie que peu les résultats des tests tuberculiniques. Seule la survenue d'une tuberculose altère l'état d'anergie.

Enfin, TURIAT et Coll. (350) observant de bout en bout 57 patients notent les faits suivants :

- Des 13 sujets allergiques au moment de la découverte de la sarcoïdose, 11 (84,6 %) sont demeurés allergiques, et 2 (15,3 %) sont devenus anergiques, après guérison de la sarcoïdose.

- Des 44 patients initialement anergiques, 30 (68,1 %) sont demeurés anergiques et 14 (31,8 %) sont devenus allergiques.

Ces auteurs observent en outre les faits suivants :

- Dans deux cas, l'état des tests tuberculiniques varie en fonction de l'évolution de la maladie, se négativant au cours de rechutes et redevenant positifs pendant les périodes d'apparente guérison.

- Dans 4 cas, des tests initialement positifs, se sont négativés de façon durable, restant négatifs plusieurs mois après la guérison apparente de la maladie.

- Chez 4 patients porteurs d'une sarcoïdose active s'est développée une tuberculose. Chez 3 d'entre eux, des tests initialement négatifs sont simultanément devenus fortement positifs. Chez l'un de ces trois patients, les tests sont redevenus négatifs après guérison de la tuberculose. Enfin, chez le 4^e, les tests sont restés toujours négatifs, malgré l'évolution d'une adénite cervicale tuberculeuse authentique.

Si l'on étudie le résultat global des tests avant la déclaration de la sarcoïdose, pendant et après guérison de la maladie, l'on observe les faits suivants (TURIAT et Coll. (350)) :

- L'anergie tuberculinique est plus fréquente à la guérison (56 % des cas) qu'avant déclaration de la sarcoïdose (41,6 %), ce qui semble confirmer le pouvoir anergisant de la sarcoïdose.

- Chez les sujets initialement allergiques (58,4 % des cas), un certain nombre va devenir anergique après guérison, puisque seulement 44 % des sujets guéris seront allergiques. Là encore se trouve confirmé le pouvoir anergisant de la sarcoïdose.

Ainsi, ces chiffres permettent à TURIAT et Coll. (350) de conclure que "l'anergie tuberculinique notée dans la sarcoïdose dans la plupart des cas, est un phénomène acquis qui ne pré-existe pas à la maladie, mais a partie liée avec elle. L'atteinte immunologique dont elle témoigne, affecte, selon les cas, des degrés divers. Elle n'est pas nécessairement irréversible. La persistance de l'anergie n'est pas une menace assurée de récurrence, de même que la restauration de l'allergie n'est pas un critère infaillible de guérison.

E.- Vaccination par le BCG et Sarcoïdose

Une autre approche de l'étude de l'hypoergie tuberculinique est l'étude du devenir de ces réactions chez les sujets anergiques à la tuberculine, après vaccination par le BCG.

Trois types de réponses peuvent être réalisées :

- La vaccination peut être suivie, comme chez les sujets normaux anergiques, par la positivation des réactions tuberculiniques. Ceci se produirait dans le cas où l'anergie des sarcoïdiens serait due à l'absence de tout contact antérieur avec le bacille tuberculeux.

- La vaccination peut être suivie par l'apparition d'un phénomène de KOCH, ce qui s'observerait dans l'hypothèse où le bacille de KOCH jouerait un rôle dans l'étiologie de la sarcoïdose.

- Enfin, la vaccination peut n'avoir aucun effet sur les réactions tuberculiniques, fait qui serait en faveur de l'hypothèse selon laquelle les sarcoïdiens seraient incapables de répondre normalement à la stimulation antigénique.

Les différentes données de la littérature, résumées dans le tableau ci-dessous, confirment cette dernière hypothèse.

Auteurs	Année	Nombre de sujets vaccinés	Nombre des virages des réactions cutanées
LEMMING (193)	1910	12	3
WEISSENBAACH (366)	1941	1	--
SAENZ (cité par 366)	"	1	--
SOHIER et GREGOIRE (332)	1945	2	2
LEIDER et SULZBERGER (19)	1949	4	--
CORNBLEET (54)	1950	5	1
ISRAEL et coll. (143)	"	20	9
BROCARD et BRINCOURT (27)	1953	45	21
BEAUMONT (10)	1957	45	8
RUDBERG-ROSS (292)	1962	50	12
LEBACQ (184)	1964	3	--
ISRAEL et SONES (142)	1966	10	3
SCADDING (297)	1967	5	1

Habituellement, dans les cas où les réactions se positivent sous l'influence de la vaccination, l'allergie ainsi obtenue est de courte durée, et disparaît après quelques mois (ISRAEL et Coll. (141) - MEYER (223)). Bien plus, selon ISRAEL et SONES (140), cette résistance à la vaccination persiste même après guérison apparente de la sarcoidose : ces auteurs vaccinent 12 sarcoidiens guéris : 8 d'entre eux restent anergiques, 4 deviennent allergiques, mais cette allergie n'est durable que chez un patient.

Enfin ISRAEL et Coll. (146) ont vacciné vainement certains malades 2 ou 3 fois.

Un autre fait intéressant est noté par TURIAP et Coll. (359). Ces auteurs trouvent, dans leur série, 22 patients qui avaient été vaccinés avant la déclaration de la sarcoidose, et dont le résultat de la vaccination est connu : 14 (53,8 %) étaient devenus allergiques et 8 (30,7 %) étaient restés anergiques. Parmi les 14 sujets vaccinés avec succès, 10 (71,4 %) voient leurs réactions tuberculiniques se négativer.

Ainsi, l'allergie tuberculinique provoquée par le BCG se comporte-t-elle de façon identique à l'allergie due au BK. Ces observations confirment l'hypothèse selon laquelle le déficit immunitaire observé au cours de la sarcoïdose ne pré-existe pas à la maladie.

Enfin, il faut citer le travail de SONES et ISRAEL (335) : ces auteurs ont étudié les résultats de la vaccination par le BCG de 77 enfants et petits enfants de sarcoïdiens. Ils trouvent que ces sujets ont une réponse moindre que celle des sujets témoins, mais cette hyporéactivité est bien moindre que celle que l'on observe chez les malades. Dans le but d'expliquer ce défaut de réactivité à la vaccination, JADASSOHN (147) avait émis l'hypothèse selon laquelle les bacilles seraient rapidement détruits sur place. En fait, nous avons déjà signalé que les travaux de ROSTENBERG et Coll. (290), de LOFGREN et Coll. (197) et de FORGACS et Coll. (91) infirment cette hypothèse : les bacilles inoculés persistent de façon identique chez les sarcoïdiens et chez les témoins normaux.

II. - LES AUTRES TESTS CUTANES AU COURS DE LA SARCOÏDOSE

L'anergie tuberculinique n'est qu'un des reflets de la diminution des réactions d'hypersensibilité retardée au cours de la sarcoïdose. En effet, cette hyporéactivité s'observe aussi vis à vis d'autres antigènes bactériens, viraux ou fongiques, capables de donner des réactions de type tuberculinique.

Ainsi, FRIOU (93) observe une hyporéactivité des sarcoïdiens vis à vis de la trichophytine, de l'oidomycine et de l'antigène ourlien. Cette hyporéactivité est à la fois quantitative et qualitative. Elle est surtout nette chez les sarcoïdiens anergiques à la tuberculine, alors que les sarcoïdiens allergiques à la tuberculine se comportent de façon intermédiaire entre les sarcoïdiens anergiques et les témoins.

HOYLE et Coll. (129) observent des résultats identiques chez 35 patients testés avec la coccidioidine et l'histoplasmine.

SONES et ISRAEL (334) observent une hyporéactivité des sarcoïdiens testés à l'antigène de la coqueluche.

FERGUSON et PARIS (83) obtiennent un test négatif à l'histoplasmine chez 19 de 20 patients. Par contre, les tests à la coccidioidine sont positifs chez 18 des 20 malades.

CITRON (49) utilise l'oidomycine chez 30 sarcoïdiens et 30 témoins. 60 % des sarcoïdiens ont un test négatif, contre 10 % chez les témoins.

BACCHARACH (4) obtient, chez 111 patients, 20 tests positifs à l'histoplasmine et 6 tests positifs à la coccidioïdine.

Enfin LORDON (203), étudiant chez deux groupes de patients, sarcoïdiens et témoins, plusieurs antigènes : PPD de diverses mycobactéries, trichophytine, coccidioïdine, oïdomycine, histoplasmine, antigène ascari-dien et antigène ourlien, obtient les résultats suivants :

- Il n'existe pas de grandes différences de réaction, dans les deux groupes, vis à vis des antigènes qui donnent un faible pourcentage de réaction positive dans les populations normales : PPD de force intermédiaire, corticoïdine et histoplasmine.

- Par contre, l'hyporéactivité des sarcoïdiens est très nette vis à vis des antigènes donnant fréquemment des réactions positives chez les témoins : trichophyton, antigène ourlien, candida, PPD 2.

III. - LA DERMITE DE CONTACT AU COURS DE LA SARCOIDOSE

En 1957, EPSTEIN et MAYOCK (84), observant que les travaux de FRIGU (90), SCHLES et ISRAEL (334) et QUINN (272) ont mis en évidence que la diminution des réactions d'hypersensibilité retardée est caractéristique de la sarcoïdose, se demandent quelle est la réponse des sarcoïdiens vis à vis des antigènes responsables de la dermite de contact, autre forme d'hypersensibilité retardée.

Ils étudient trois antigènes :

- Pentadecyl catechol (PDC), fort antigène, auquel 75 à 85 % des adultes répondent, à la dilution au 1/100, sans qu'il soit nécessaire d'effectuer une sensibilisation préalable.

- Dinitro-chloro-benzène (DNCB) sensibilisant de force intermédiaire

- Paranitro sodi méthyl aniline (NDMA), faible antigène,

utilisés chez 23 sarcoïdiens et 135 témoins.

Ils n'observent aucune différence entre les malades et les témoins, vis à vis du PDC : 75 % des témoins et 81 % des sarcoïdiens sont naturellement sensibilisés à cet antigène.

En ce qui concerne le DNCB, les auteurs obtiennent une sensibilisation chez 60 % des témoins, et 35 % des sarcoïdiens. Enfin, la différence devient encore plus apparente avec le NDMA, antigène plus faible, qui sensibilise 49 % des témoins et 13 % seulement des sarcoïdiens.

Là encore s'observe le fait que les sarcoïdiens sont capables de réactions d'hypersensibilité retardée, mais de façon très affaiblie.

MAYOCK et Coll. (218) vont confirmer ces faits, utilisant eux aussi le DNCB et le NDMA.

JAMES (113) utilisant le DNCB chez 53 sarcoïdiens trouve un test positif chez 45 % des patients. Le taux de réactions positives observées chez 49 témoins est de 37 %.

SHARMA (305), utilisant le DNCB, observe 71 % de réactions négatives chez 21 sarcoïdiens et 18 % chez 7 témoins sains. Cet auteur constate qu'il existe une étroite corrélation entre le test in vivo et la réponse des lymphocytes cultivés in vitro avec la phyto-hémagglutinine.

Dans un autre travail, SHARMA et Coll. (307) trouvent un test au DNCB positif chez 21 de 27 témoins (77 %) et chez 27 de 60 sarcoïdiens (45 %).

Enfin, VERRIER-JONES et PEARSON (357) testant 38 sujets au DNCB, observent une réaction négative chez 50 % d'entre eux. Ils ne notent aucun rapport entre le résultat du test et l'allure évolutive de la sarcoïdose. Dans un travail antérieur, VERRIER-JONES (356), étudiant 22 patients, avait obtenu 17 tests négatifs chez 17 patients porteurs d'une sarcoïdose active et 6 tests positifs chez 6 patients porteurs d'une sarcoïdose inactive (1 cas) ou guérie.

CHAPITRE II

COMPORTEMENT IN-VITRO DES LYMPHOCYTES DE SARCOIDIENS

I.- LE TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE

A.- Généralités sur la transformation lymphoblastique

Le lymphocyte, longtemps considéré comme incapable de division et de transformation, possède en fait ces propriétés, lorsqu'il est soumis à une stimulation par la phyto-hémagglutinine (P.H.A.), ou à une stimulation spécifique par un antigène auquel l'individu donneur a été sensibilisé.

Dès 1927, MAXIMOV (217) avait décrit la possibilité, pour un lymphocyte en culture, de se transformer en fibroblaste et en macrophage. Cette constatation, isolée, eu peu de retentissement à l'époque. Il faut attendre 1955, pour que OSGOOD (254) décrive la possibilité de transformation du petit lymphocyte en lymphoblaste, lors des tentatives de cultures de ces cellules. Le mécanisme de cette transformation reste mystérieux jusqu'en 1960. A cette date, en effet, NOWELL (249 a) montre que ce phénomène est dû à une substance utilisée pour l'élimination des hématies, la phyto-hémagglutinine, protéine extraite de *Phaseolus vulgaris*. Il s'agit là d'une stimulation non spécifique s'exerçant vis à vis des lymphocytes de tous les individus et même de toutes les espèces. Normalement, cette action stimulante s'exerce vis à vis de 75 % seulement des lymphocytes, pourcentage qui correspond à celui des lymphocytes à vie longue dans le sang.

A côté de cette transformation non spécifique, il existe un phénomène de transformation spécifique selon lequel les lymphocytes provenant d'un sujet sensibilisé à un allergène sont susceptibles, lorsque mis en contact in vitro avec l'allergène, de montrer un haut pourcentage de transformation en cellules blastiques.

La première observation de blastogénèse spécifique est due à PEARMAIN et Coll. (258) qui effectuent 19 cultures de lymphocytes provenant de sujets allergiques ou non à la tuberculine, en adjoignant au milieu de culture 500 U. de P.P.D. Les résultats de ce travail sont démonstratifs :

- Les 14 sujets allergiques possèdent des lymphocytes qui, après contact avec la tuberculine, montrent un fort pourcentage de mitoses ou de modifications importantes de la morphologie cellulaire.

- Sur les 5 sujets anergiques, un seul possède des lymphocytes capables d'être stimulés par l'allergène, mais ce patient avait été antérieurement vacciné par le BCG. Le test de transformation lymphoblastique s'avère donc dans ce cas plus sensible que la réaction de MANTOUX, pour détecter la sensibilisation de l'organisme.

- Enfin, les 4 sujets anergiques dont les lymphocytes ne sont pas transformés, sont vaccinés par le BCG. Après 3 semaines, le test de transformation à la tuberculine est positif chez ces 4 patients. Ces résultats sont confirmés par le travail de LYCETTE et PEARMAIN (204) portant sur la stimulation à la tuberculine et à une solution allergénique de pollens.

La même année, ELVES et Coll. (81) observent également une stimulation des lymphocytes de sujets sensibilisés à certains allergènes, par vaccination ou infection antérieure, lorsque ces lymphocytes sont mis en contact avec le vaccin ou l'agent causal. Ils utilisent ainsi comme allergène : l'anatoxine tétanique, le vaccin T.A.B., le vaccin anti-coquelucheux, l'anatoxine diphtérique, le vaccin anti poliomyélitique et anti-variolique.

HIRSCHHORN et Coll. (122) étudient la transformation spécifique sous l'effet de la tuberculine, de l'anatoxine diphtérique, du vaccin anti-coquelucheux et de la pénicilline. Les lymphocytes de sujets sensibilisés sont invariablement stimulés, alors que les lymphocytes des individus non sensibilisés ne sont pas transformés.

En outre, lorsque l'on met en culture des lymphocytes de deux individus différents, le taux de transformation est significativement élevé. Ce fait sera confirmé par BACH et HIRSCHHORN (5) qui proposent ce test comme test d'histo-compatibilité entre deux individus : le pourcentage de la transformation refléterait dans une certaine mesure le degré d'histo-compatibilité d'un donneur et d'un receveur de transplantation.

Par la suite, ce phénomène de transformation lymphoblastique spécifique est proposé comme test in-vitro de diagnostic en pathologie infectieuse, parasitaire ou mycosique, en pathologie allergique, alimentaire et surtout médicamenteuse et en pathologie auto-immune.

B.- La transformation lymphoblastique au cours de la sarcoïdose

En 1964, HIRSCHHORN et Coll. (123) étudient l'action stimulante de la PHA, du PPD et de l'antigène de KVEIM chez des sujets normaux, tuberculeux et sarcoïdiens.

Leurs résultats sont schématisés dans le tableau ci-dessous.

	Transformation spontanée (cultures témoins)	PHA	PPD	KVEIM
Allergiques Normaux	N (4 à 10 %)	85 à 95 %	↗ (5 à 35%)	N (4 à 10 %)
Anergiques	N (4 à 10 %)	85 à 95 %	N (4 à 10%)	N (4 à 10 %)
Tuberculeux (2)	N (4 à 10 %)	85 à 95 %	↗ (17 à 19%)	N (4 à 10 %)
Sarcoïdiens (10)	↗	↘	4 à 10%)	↗ si test cutané positif (8 malades)

En conclusion :

- l'absence de réaction avec le PPD au cours de la sarcoïdose vient confirmer l'anergie cutanée à la tuberculine.

- la réactivité in vitro avec l'antigène de KVEIM confirme l'intervention de phénomènes immunologiques dans la genèse de la réaction, cependant, le nombre de sujets testés ne permet pas de savoir si le test in vitro est susceptible d'être positif alors que le test classique est négatif. Toutefois, un fait est important : c'est la spécificité du test de KVEIM, l'antigène de KVEIM n'ayant aucune activité stimulante sur les lymphocytes de sujets exempts de sarcoïdose.

- Le taux de transformation spontanée est, pour les auteurs, en rapport avec l'hyper- γ -globulinémie. Il pourrait être le reflet possible de la présence d'un antigène intra-cellulaire.

- Il faut remarquer enfin que l'observation de la transformation induite par l'antigène de KVEIM nécessite une longue incubation du système cellules-antigène (8 jours).

Ceci explique certainement les résultats négatifs observés par COWLING (56) qui examine les cultures du 5e jour, et conclut que la réaction de KVEIM n'est pas supportée par les lymphocytes.

BUCKLEY et Coll. (34) étudiant l'effet de la PHA, observent une diminution du taux de transformation au cours des sarcoïdoses en évolution.

En 1964, BRANDT et Coll. (26) étudiant l'action de la tuberculine chez 7 sarcoïdiens authentifiés par l'histologie et 5 suspects de sarcoïdose, observent l'inactivité du PPD.

HUNT (130) quant à lui, n'observe, chez 19 patients, aucune anomalie ni de taux de transformations spontanées, ni du comportement des cultures vis à vis de la PHA.

RICCI et Coll. (281) en 1966 confirment l'absence de transformation sous l'influence du PAD, et la diminution du taux de stimulation par la PHA.

SELROOS (303) en 1967 constate les faits suivants :

- Le taux de transformation sous l'effet de la PHA est moindre chez les sarcoïdiens que chez les sujets normaux. Ceci est d'autant plus net que la maladie est plus active et s'accompagne de fièvre, d'érythème noueux, d'adénomégalie importante et que la réaction de KVEIM est plus positive. La différence entre sarcoïdiens et sujets normaux s'amointrit lorsque la maladie est moins active.

- Lors de cultures mixtes, associant les lymphocytes de deux sarcoïdiens, on note dans la plupart des cas, un fort pourcentage de lymphocytes transformés.

Lorsque des lymphocytes autologues, c'est à dire les propres lymphocytes du sujet sont ajoutés à la culture, rien ne se passe chez les sujets sains, alors qu'une réaction importante est observée chez

les sarcoïdiens. Tout se passe comme s'il existait, chez le sarcoïdien, deux populations lymphocytaires immunologiquement distinctes, c'est à dire comme si, en phase aiguë, la maladie se comportait comme une affection auto-immune.

Plus récemment, GIRARD et PRESS (98) comparent la sensibilité des réactions cutanées et du test de transformation lymphoblastique pour détecter une allergie tuberculinique. Les résultats semblent suggérer que le test in-vitro semble être plus sensible : les auteurs n'obtiennent jamais de réponse franchement négative chez 15 patients, dont la plupart avaient des réactions cutanées négatives à 100 U. de tuberculine. L'on sait, d'autre part, depuis LAWRENCE (182) qu'il est possible d'extraire des lymphocytes de sujets allergiques à la tuberculine, un facteur capable de transférer l'allergie à un sujet anergique. GIRARD et PRESS montrent qu'un tel facteur est capable d'initier une réponse positive in vitro, lorsqu'il est incubé avec des lymphocytes de donneurs négatifs et de la tuberculine. Dans quelques cas de sarcoïdose où la propriété stimulante du transfer factor a été étudiée, ces auteurs obtiennent une élévation du taux de transformation sous l'effet de ce facteur.

Ces premiers résultats suggèrent l'intervention du facteur de transfert dans la dépression de l'hypersensibilité retardée, qu'il s'agisse d'un phénomène dû à une anomalie fonctionnelle du lymphocyte, ou de la présence d'un facteur sérique inhibant la fonction de transfert.

SILTZBACH et Coll. (323), étudiant 58 sarcoïdiens et 23 témoins normaux montrent que les lymphocytes périphériques de sarcoïdiens ayant une maladie active :

- Ont un taux de transformation spontanée supérieur à la normale
- Ont une réponse moindre à la stimulation à la PHA
- Ne répondent pas à la stimulation par la tuberculine, lorsqu'ils proviennent de sujets anergiques.
- Ont un taux de transformation augmenté lorsqu'ils sont stimulés par un antigène de KVEIM non chauffé et non phénolé.
- Ne répondent pas aux tentatives de stimulation par un broyat de rate normale.

JAROSZEWICZ et PIOTROWSKI (160) confirment l'abaissement du taux de transformation sous l'effet de la P.H.A. et le parallélisme de

ce taux avec l'évolutivité de la maladie.

Enfin, SHARMA (305) étudiant 21 sarcoïdiens, trouve un abaissement du taux de transformation sous l'effet de la P.H.A. chez 19 patients. Cet auteur étudie parallèlement la réponse à la stimulation antigénique in vivo par le DNCB. Il observe une étroite corrélation entre les résultats des tests in vivo et in vitro : les deux tests sont négatifs simultanément chez 71 % des sarcoïdiens et chez aucun des témoins.

NIITU et Coll. (242) quant à eux, utilisent une microméthode, utilisant 0,2 ml de sang total, chez 6 sarcoïdiens au stade I, et 4 tuberculeux. Ils observent :

- Une réponse identique à la PHA, dans les 2 groupes.
- Une réponse au PPD diminuée dans la sarcoïdose
- Une réponse à l'antigène de KVEIM uniquement dans la sarcoïdose.

C.- En conclusion

Ces travaux confirment le fait que l'hypoergie tuberculinique est secondaire à une anomalie lymphocytaire et non cutanée ou sérique. D'autre part, ils confirment la spécificité du test de KVEIM, la transformation n'étant obtenue par l'antigène de KVEIM que chez les sarcoïdiens, et, chez ces mêmes patients, n'étant pas observés sous l'influence d'un broyat de rate normale (323).

L'abaissement du taux de transformation par la PHA suggère l'existence, au cours de la sarcoïdose, de deux populations lymphocytaires : l'une étant normale et l'autre ne réagissant pas normalement à la stimulation. Cette dualité pourrait expliquer d'une part le fort pourcentage de transformations spontanées, tout se passant en effet comme si l'une des populations se comportait comme un antigène vis à vis de l'autre, et d'autre part le phénomène observé par SELROOS (303) au cours duquel le pourcentage de cellules transformées augmenterait après adjonction de lymphocytes autologues. À la limite, on pourrait considérer la sarcoïdose comme une maladie auto-immune, tout au moins en période active de la maladie.

II. - TEST DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE

En 1932, RICH et LEWIS (282) observent que lors de la mise en culture d'explants de rate ou de caillots blancs prélevés chez le cobaye tuberculeux, l'addition de tuberculine inhibait la migration des cellules. Ce phénomène est spécifique et exige la présence de macrophages, cellules dont on observe la migration, mais aussi de lymphocytes. Les lymphocytes sont d'ailleurs les cellules qui jouent le rôle principal dans cette réaction. En effet, elle ne se produit que s'il existe des lymphocytes sensibilisés à la tuberculine, les macrophages quant à eux, peuvent tout aussi bien provenir d'animaux normaux que d'animaux sensibilisés.

CITRON (50) utilisant cette technique, observe les faits suivants : L'inhibition ne s'observe qu'avec les leucocytes prélevés chez des sujets tuberculines-positifs. Elle est surtout nette chez les tuberculeux, et est, dans une certaine mesure, parallèle à l'activité de la tuberculose.

La migration des leucocytes de sujets anergiques, qu'il s'agisse de sujets normaux ou de sarcoïdiens - dont certains ont un antécédent de tuberculose - n'est pas affectée par la tuberculine. Ces faits suggèrent que chez les sarcoïdiens anergiques, les leucocytes ont perdu la "propriété-anticorps" responsable de la réactivité à la tuberculine.

HARDT et WANSTRUP (113) utilisent l'antigène de KVEIM, et disent avoir observé, sous son influence, une inhibition de la migration des leucocytes de sarcoïdiens. Si ces faits se vérifient, on pourra utiliser un "test de KVEIM" in vitro, ce qui présenterait un double avantage : gain de temps appréciable d'une part, puisque le résultat peut être obtenu en 24 heures (MULLER - BERAT et MOULIAS (234)), et suppression des réactions non spécifiques, qui sont fréquentes avec le test "in vivo".

III. - LYSE LEUCOCYTAIRE SPECIFIQUE

A. - Tuberculine

En 1947, FAVOUR (87) décrit le phénomène de lyse leucocytaire spécifique : les lymphocytes de souris et de cobayes tuberculeux sont spécifiquement détruits, lorsqu'ils sont exposés in-vitro avec la tuberculine.

FAVOUR et Coll. (87 a), deux ans plus tard, étudient ce phénomène chez 47 sujets. Le test est positif chez 16 patients porteurs d'une tuberculose active aiguë, chez 8 patients porteurs d'une tuberculose subaiguë, et chez 6 de 23 sujets fébriles, non tuberculeux.

SEEBERG (300) étudie ce test chez 4 sujets sains, 5 sujets porteurs d'érythème induré et chez 8 sarcoïdiens. Il n'observe aucune anomalie chez les sarcoïdiens, qui se comportent comme les sujets normaux.

BALDRIDGE (6) étudiant le comportement des leucocytes de 17 sarcoïdiens vis à vis du PPD, n'observe aucune élévation du taux de cytolyse.

Pour LEBACQ (184) cependant, ces travaux n'ont aucune valeur, dans la mesure où ils ne tiennent pas compte du fait que cette réaction est en fait une réaction d'immunité humorale, faisant intervenir non pas les leucocytes eux-mêmes, mais un facteur plasmatique ("plasma-factor") issu des lymphocytes (MILLER et FAVOUR (228)), et sur lequel il reste fixé - d'ailleurs le complément est nécessaire à cette réaction (MILLER et Coll. (229)).

Selon LEBACQ (184) les résultats ne sont interprétables que si l'on prend soin de "réactiver" ce facteur plasmatique, en effectuant un test à la tuberculine quelques jours auparavant. Dans ces conditions, cet auteur obtient une lyse leucocytaire chez un certain nombre de sarcoïdiens, ceux là même qui avaient une allergie tuberculinique positive avant l'éclosion de la maladie.

Il faut, bien entendu, signaler que le test préalable à la tuberculine ne modifie en rien les résultats obtenus chez les sujets normaux anergiques à la tuberculine.

Ainsi, si l'on accepte l'hypothèse selon laquelle ce phénomène appartient à l'hypersensibilité immédiate, ce qui est contesté par certains (FABRIZIO (85), O'NEIL et FAVOUR (252)), on observe là encore un fait qui domine la sarcoïdose : l'absence d'anomalies des réactions d'hypersensibilité humorale, et l'inhibition des réactions d'hypersensibilité retardée.

B.- Antigène de KVEIM

PATNODE et Coll. (256) utilisent cette même méthode (FAVOUR (87)), en se servant, cette fois, de l'antigène de KVEIM. Ils constatent

que seuls les leucocytes des sarcoïdiens dont le test de KVEIM est positif (4 patients) sont significativement sensibles à cet antigène "in vitro". Aucune action n'est notée sur les leucocytes des sarcoïdiens dont le test est négatif, et sur les 20 sujets témoins. Là encore, on obtient une confirmation de la spécificité de l'antigène de KVEIM, et de l'intervention de phénomènes immunologiques dans cette réaction.

IV.- DIVERS

A.- En 1969, ALEPA et SHERLOCK (1) étudient le comportement des leucocytes en culture vis à vis du P.P.D. avec et sans surnageant de cultures de lymphocytes de leucocytes provenant de sujets allergiques (S). Leurs résultats sont les suivants :

- Leucocytes de sarcoïdiens + PHA = réponse sub normale
- Leucocytes de sarcoïdiens + PPD = inhibition de la transformation
- Leucocytes de sujets normaux anergiques + PPD + S } réponse augmentée
 " " sarcoïdiens anergiques + PPD + S }

Ainsi, le surnageant des cultures de leucocytes de sujets allergiques contient un facteur capable de stimuler la transformation des leucocytes provenant de sujets anergiques, qu'il s'agisse de sujets normaux, ou de sarcoïdiens.

- Leucocytes de donneurs allergiques + PPD = stimulation de la transformation
- Leucocytes de donneurs allergiques + PPD + sérum sarcoïdien = inhibition de la transformation

Ainsi, le sérum de sarcoïdien a un effet bloquant sur la réponse des leucocytes normaux vis à vis de l'antigène auquel ils sont sensibilisés. Il faut signaler que ce sérum a peu d'effets sur la réponse des leucocytes normaux vis à vis de la PHA.

L'adjonction au système précédent de surnageant S inhibe l'activité bloquante du sérum sarcoïdien.

Ainsi, la conclusion de ces auteurs est que les leucocytes des sarcoïdiens anergiques sont incapables de produire un facteur fabriqué lors de la réponse normale au PPD. Par contre, ils sont capables de répondre normalement si l'on ajoute ce facteur préformé. Enfin, le sérum de ces patients contient un facteur capable d'inhiber la réponse des leucocytes normaux.

On ne connaît pas encore la relation qui existe entre ces deux facteurs - cellulaire et sérique - dans l'anomalie de la réponse des leucocytes sarcoïdiens à la stimulation par le PPD. Il serait en outre intéressant de reproduire ces travaux avec d'autres systèmes d'étude de la réaction d'hypersensibilité retardée, ainsi qu'avec l'antigène de KVEIM.

B.- TOSSI et Coll. (344) quant à eux étudient les réactions des lymphocytes de sarcoïdiens vis à vis du plasma venant de sarcoïdiens et de sujets normaux. La conclusion de leurs travaux est que le plasma de sujets sarcoïdiens a souvent une action blastogénique sur les lymphocytes homologues. Il n'a par contre aucun effet sur les lymphocytes normaux, ni sur les lymphocytes autologues. Enfin, les lymphocytes de sarcoïdiens ne réagissent pas à la stimulation par un plasma normal.

On peut avancer l'hypothèse que le plasma des sarcoïdiens contiendrait un antigène provenant du tissu granulomateux. Les antigènes seraient en fait multiples et les lymphocytes de chaque sujet seraient tolérants aux antigènes de ce sujet.

En fait, ce travail demande confirmation, dans la mesure où il porte sur 17 patients, dont 7 seulement ont une sarcoïdose authentifiée par la biopsie, et dans la mesure où ce phénomène ne s'observe que "dans certains cas".

CHAPITRE III

DEVENIR DES HOMOGREFFES

L'origine immunitaire de l'intolérance aux homogreffes est un fait actuellement certain, de même que le fait que ce phénomène doive être relié aux réactions d'hypersensibilité retardée. Il était donc logique de ne demander quel était le devenir des homogreffes chez des patients dont les réactions d'immunité cellulaire sont amoindries.

Trois auteurs ont, jusqu'à ce jour, étudié ce problème. En 1964, SNYDER (331) effectue une homogreffe cutanée chez 5 sarcoïdiens prouvés par l'histologie, et ayant des réactions cutanées négatives à la tuberculine, l'histoplasmine, la blastomycine et la coccidioïdomycine. Dans tous les cas, le rejet est complet au 17^e jour, c'est à dire dans des délais normaux.

La même année, LEBACQ (134) publie un résultat très différent. La greffe effectuée chez son patient va être tolérée pendant 10 semaines. Enfin, en 1966, ELTON (79) obtient un résultat intermédiaire chez son patient : la greffe est en effet rejetée à la 5^e semaine. Surtout, la biopsie effectuée à la 5^e semaine, de même que la biopsie effectuée par LEBACQ au 56^e jour, ne montre pas l'importante infiltration lymphocytaire, que l'on observe habituellement.

Ainsi, il semble bien que l'affaiblissement des phénomènes d'hypersensibilité retardée observé dans la sarcoïdose puisse, dans une certaine mesure, allonger le temps de survie des homogreffes, et l'absence d'infiltration lymphocytaire importante en est, plus que la durée de survie elle-même, un témoin. Toutefois, jusqu'à présent, les travaux ont été effectués "à l'aveugle", sans tenir compte du degré d'histo-compatibilité des donneurs et receveurs, si bien que ces travaux n'ont qu'une valeur d'orientation et que seule une étude comparative portant sur deux receveurs de même groupe leucocytaire ou de groupes voisins, un sujet normal et un sujet sarcoïdien, recevant un greffon du même donneur, pourrait donner des renseignements plus précis.

TROISIEME PARTIE

LA REACTION DE KVEIM

En 1935, WILLIAMS et NICKERSON (370), partant de l'hypothèse selon laquelle la sarcoïdose a une origine virale, imaginent un test diagnostique identique au test de FREI dans la lymphogranulomatose vénérienne : ils injectent, par voie intra-dermique, une suspension préparée à partir de lésions cutanées sarcoïdiennes, à quatre malades. Dans les quatre cas, ils observent, à la 36^e heure, la formation d'une papule, localisée à l'endroit d'injection, qui va durer une semaine. Bien que ce test parte d'une hypothèse non vérifiée, et bien que, par la suite, aucun auteur n'ait décrit de réaction identique, ce travail va être le point de départ d'une série de travaux auxquels se sont attachés plusieurs chercheurs, et qui vont aboutir au test de KVEIM, tel qu'il est actuellement pratiqué.

À la suite de la publication de WILLIAMS et NICKERSON vont paraître plusieurs travaux critiques, qui dénie toute spécificité au test précoce : KVEIM (179), PUTKONEN (265), NELSON (238-239), DANBOLT (69) pensent en effet que la réaction précoce est due au traumatisme ou à l'introduction de tissu étranger dans la peau. Pour LEBACQ (134), la réaction initiale reste spécifique : cet auteur, constatant qu'elle s'éteint très vite chez les sujets normaux, pense qu'elle est due à une réaction d'hypersensibilité immédiate, du type réaction d'ARTHUS.

En 1941, KVEIM (179) observe qu'à la suite de l'injection d'une suspension saline de ganglions sarcoïdiens préalablement chauffée, il se développe chez 12 de 13 sarcoïdiens, une petite papule indolore, à l'endroit de l'injection dans les 3 jours à 4 semaines qui suivent. Des injections témoins d'antigène de Frei et de tuberculine, à ces mêmes patients, n'entraînent pas de réponse comparable. Enfin, l'injection de suspension de ganglions sarcoïdiens à des témoins porteurs de syphilis ou de lupus vulgaris, ne sont pas suivies par l'apparition de papules semblables.

Par la suite, de nombreux travaux vont être publiés, qui, peu à peu vont confirmer l'importance du test de KVEIM dans le diagnostic de la sarcoïdose.

A. RESULTATS DU TEST DE KVEIM AU COURS DE LA SARCOIDOSE

Hormis quelques résultats discordants, dus vraisemblablement à l'utilisation d'antigènes peu puissants, ou aux modalités de lecture et d'interprétation du test, on observe une réaction positive dans 65 à 90 % des sarcoïdoses actives. Ce pourcentage est habituellement beaucoup plus faible au cours des sarcoïdoses inactives.

Le tableau ci-dessous résume les résultats publiés depuis 1941 :

Auteur	Année	Tests positifs au cours de la sarcoïdose active			
		Active		Inactive	
		Nombre de tests	% positifs	Nombre de tests	% positifs
KVEIM (179)	1941	13	92 %		
PUTKONEN (235)	1943	42	79 %		
DANBOLT (66)	"	10	100 %		
DANBOLT et NILSSEN (72)	1945	36	92 %		
LEIDER (190)	1948	4	25 %		
NELSON (257)	"	17		6	0
NELSON (258)	1949	15	73 %	9	0
DANBOLT (69)	1951	46	87 %		
SONDERGAARD (333)	"	29	48 %		
NITTER (241)	1953	79	77 %		
SILTZBACH et EHRLICH (320)	1954	50	85 %		
ROGERS et HASERICK (287)	"	51	96 %	6	0
JAMES et THOMSON (158)	1955	16	75 %		
ISRAEL et SONES (138)	"	28	21,1 %		
JAMES (148)	1956	110	75,3 %		
BEAUMONT (10)	1957	37	13 %		
NELSON et SCHWIMMER (240)	"	72	74 %		
ISRAEL et Coll. (145)	1958	46	26 %		
FERGUSON et PARIS (88)	"	12	75 %		
JAMES (150)	1959	149	86 %		
HIRSCH et Coll. (120)	1961	71	76 %	6	33 %
SILTZBACH (312) Mount Sinai Hosp Rockefeller Inst	"	144	83 %		
	"	116	71 %	6	
SILTZBACH (313)	"	165	83 %		
WILLIAMS (369)	"	7	85 %		
STEIGLEDER et Coll. (338)	"	99	84 %		
TURLAF (345)	1962	30	80 %		
RAKOWER (274)	1963	25	92 %		

ANDERSON et Coll. (3)	1963	152	64 %		
LEBACQ (184)	1964	18	77 %	5	20 %
SILTZBACH (315)	"	158	58 %	159	42 %
OLSSON (251)	"	42	81 %	30	30 %
GREENBERG et coll. (103)	"	246	79 %		
LEBACQ (189)	1965	39	79,4 %	6	16,6 %
BEHREND et coll. (13)	1967	27	85 %	5	26 %
GOTHE (103)	"	46	65 %		
SILTZBACH (319)	"	312	82 %		
SILTZBACH (317)	"	165	84 %		
SILTZBACH (318)	"	453	62 %	310	38 %
HIRAKO (119)	"	17	35 %		
HEALY (118)	"	103	39 %		
RAMIREZ et Coll. (273)	"	41	75 %	24	29,2 %
JAROSLEWICZ et Coll. (159)	"	15	80 %		
MANDI et Coll. (206)	"	78	66,6 %		
GOTHE (104)	"	27	52 %		
HURLEY et BARTHOLOMEUSZ (131)	1968	41	73 %		
GOTHE (105)	"	35	57 %		
JONES WILLIAMS (105)	1939	600	50,3 %		
JAROSLEWICZ et Coll. (161)	"	67	62 %		
SELROOS (304)	"	96	79 %		
YOUNG et Coll. (372)	"	33	21 %		

B. SPECIFICITE DU TEST DE KVEIM

Avant d'affirmer la spécificité d'un antigène, il convient de s'assurer :

- D'une part que seul cet antigène est susceptible d'engendrer une réponse immunologique chez les sujets sensibilisés. Cette première condition pose le problème de la spécificité "étiologique" du test de KVEIM.

- Et d'autre part, qu'il ne provoque de réponse positive que chez les seuls sujets sensibilisés. Cette condition pose le problème de la spécificité "diagnostique" de la réaction.

1.- Utilisation d'autres substances que l'extrait de KVEIM

Plusieurs auteurs, dont certains déniaient toute spécificité à la réaction de KVEIM, ont décrit la formation de granulomes après injection de

substances très variées, n'ayant souvent aucune parenté avec l'extrait tissulaire de KVEIM.

a - Ainsi ont pu être décrites des réactions positives avec :

- de l'encre de Chine : 1 cas de VOLK (cité par LEBACQ (184))
- des extraits de ganglions pathologiques :
 - . leucémiques : 1 cas de PUTKONEN (265) et 1 cas de LOMHOLT (200),
 - . ou tuberculeux : 1 cas de PUTKONEN (265). A l'opposé, DANBOLT (69) obtient un résultat négatif avec un extrait de ganglion hodgkinien.
 - . ou des suspensions préparées à partir de tissus normaux. Nous reviendrons plus loin sur ce problème.

Toutefois, à côté de ces travaux, il faut citer les nombreuses tentatives infructueuses observées avec :

- Sulfate de Ca, particules de Collodion, blanc d'oeuf coagulé, phosphatide du soja, tissu musculaire humain dégraissé, pityrosporum ovale, toutes substances utilisées par NELSON (239)

- Encre de Chine, huile de paraffine, utilisées par SCHAUHMANN et SEEBERG (298)

- Tissu cérébral, catgut (DANBOLT (69))

- Peau normale venue d'un sujet sarcoïdien, eau carbolée (PUTKONEN (266))

- Aleurate, talc : HAXTHAUSEN (cité par LEBACQ (184))

- Rate normale : utilisée par DANBOLT (70), SILTZBACH et EHRLICH (320), BEHREND et Coll. (13).

- Tissu ganglionnaire normal (NELSON (239), DANBOLT (69), SILTZBACH et EHRLICH (320), ROGERS et HASERICK (267)) ou hodgkinien : DANBOLT (69).

- Sang de sarcoïdien, coccidioïdine : SILTZBACH et EHRLICH (320)

- Antigène de la lymphogranulomatose vénérienne : KVEIM (179)

- Extraits telluriques de l'état de Caroline du Sud, où la sarcoïdose

est très fréquente chez les Noirs : HURLEY et Coll. (134)

- Enfin, REPVEM (277) qui inocule du talc, du quartz, de la poudre de diamant, et HURLEY et SHELLEY (132) qui utilisent du stearate de soude, du sang complet, des suspensions obtenues à partir de 73 métaux et éléments de la table périodique, n'observent pas plus de granulomes sarcoïdiques chez leurs patients que chez les témoins. Ces auteurs rejettent la théorie du "terrain sarcoïdique", selon laquelle les malades porteurs de sarcoïdose feraient plus souvent que les autres de tels granulomes.

b - Utilisation de la tuberculine

- Dans certains cas, il est possible d'observer, après un test à la tuberculine, l'apparition tardive d'un nodule dont l'histologie peut révéler la nature sarcoïdienne.

- Du point de vue expérimental, BROOKE et DAY (29) n'observent pas de résultats avec la tuberculine ordinaire, et avec 18 tuberculines venant d'autres mycobactéries.

- Toutefois, de tels faits ont été décrits par un certain nombre d'auteurs : SCHAUHMANN et SEEGER (298), BILLINGS et SHAPIRO (17), SANDOR (295), JAMES (150), DUPONT (76).

Pour LEBACQ (184), ces faits s'expliquent par l'aptitude qu'ont les lésions sarcoïdiennes à apparaître sur d'anciennes cicatrices.

c - Utilisation du BCG

En 1942, LEMMING (194) observe, chez un patient dont la sarcoïdose a été affirmée par biopsie amygdalienne, l'apparition d'un nodule de structure sarcoïdienne typique, à la place de l'inoculation de BCG.

L'année suivante, WARFINGE (362) obtient une réaction sarcoïde typique, chez un patient porteur d'une sarcoïdose compliquée de tuberculose, par injection intra dermique de ses propres bacilles. Ce même auteur rapporte trois observations supplémentaires de tests positifs obtenus à l'aide de bacilles tuberculeux humains tués (363).

BJORNSTAD (21) étudie les effets de l'injection de bacilles humains et bovins tués, ainsi que du BCG chez des sarcoïdiens, des patients porteurs de tuberculose cutanée et des témoins normaux allergiques et anergiques à la tuberculine. Il ne trouve pas de grande différence entre l'aspect histologique observé chez les sarcoïdiens et les autres sujets.

Deux patients sur 13 toutefois développent "une structure sarcoïde".

DANBOLT (70) dit avoir trouvé des granulomes épithéloïdes "dans quelques cas", chez 11 malades vaccinés au BCG test.

Toutefois, plusieurs travaux déniaient toute valeur diagnostique au test au BCG. Ce sont en particulier ceux d'ISRAEL et Coll. (146), BENSTEIN et SPOOR (14), ROSTENBERG et Coll. (290), FORGACS et Coll. (91).

Pour ces auteurs, il n'y a aucune différence entre la réponse au BCG des sarcoïdiens et des sujets normaux.

Ce fait est encore confirmé par le travail de BEAUMONT (10) qui étudie 43 sarcoïdiens anergiques et 24 sujets normaux anergiques. Dans les deux groupes, il obtient un pourcentage identique de réaction possédant une structure sarcoïdique (37/43 et 21/24).

d - La lépromine

La similitude histologique entre les lésions de la lèpre tuberculoïde et celles de la sarcoïdose, fait que divers auteurs ont essayé d'utiliser l'inoculation de lépromine comme test diagnostique de la sarcoïdose. En fait, les diverses tentatives en ce sens se sont soldées par des échecs. Les résultats du test de FERNANDEZ comme du test de MITSUDA sont essentiellement fonction de la sensibilité tuberculinique du sujet, et n'ont aucune valeur diagnostique au cours de la sarcoïdose (CONVIT et coll. (53), WEEKS et SMITH (365), HARRELL et HORNE (116), BEAUMONT (10)).

e - Suspensions de tissus sains

En 1948, NELSON (257), utilisant un extrait de rate normale, observe 7 réactions positives. En fait, cela ne sera qu'une observation isolée et DANBOLT (70) cite une communication verbale de NELSON, qui lui dit avoir été incapable, par la suite, de reproduire de tels faits. BEAUMONT (10) utilisant une technique identique obtient une réaction positive chez un sarcoïdien en phase active et 2 réactions positives chez 25 patients porteurs d'une sarcoïdose inactive.

DANBOLT (39), SILTZBACH et EHRLICH (320), BEHREND et coll. (13) obtiennent des résultats négatifs avec des suspensions de tissu splénique normal. Les suspensions venant de ganglions normaux sont utilisées sans succès par NELSON (239), DANBOLT (39), SILTZBACH

et EHRLICH (320), ROGERS et HASERICK (287).

En 1963, KENNEY et STONE (168) étudient les réactions qui suivent l'injection de suspensions préparées à partir de tissu (ganglions et peau) sains ou sarcoïdiens. L'histologie est étudiée par quatre anatomo-pathologistes qui ignorent si le sujet est ou non sarcoïdien.

- Lorsqu'ils utilisent une suspension de ganglions sarcoïdiens, les résultats sont les suivants :

- . Sarcoïdose active : 41 tests sur 43 sont considérés comme positifs par au moins 4 anatomo-pathologistes
- . Sarcoïdose inactive : 6 tests positifs sur 18
- . Témoins : aucune réaction positive, chez 10 sujets sains.

- Dans un second temps, ces auteurs étudient les réactions obtenues à partir des autres suspensions - peau sarcoïdienne, peau et ganglions normaux - injectées chez les sujets qui ont réagi à la suspension de ganglions sarcoïdiens.

- . Peau sarcoïdienne : 9 tests positifs sur 10
- . Ganglions normaux : 5 tests positifs sur 14
- . Peau normale : 5 tests positifs sur 9

Ces observations permettent d'étendre aux ganglions et à la peau, la conclusion que NELSON (239) avait énoncée à propos du tissu splénique : il est possible que certains extraits cutanés, ganglionnaires ou spléniques prélevés chez des sujets sains, contiennent de petites quantités d'une substance capable de produire une réaction positive chez un sujet apte à réagir à l'antigène de KVEIM.

KOOIJ et GERRITSEN (175) pensent que la réaction de KVEIM n'est que l'expression d'une tendance de certains individus à réagir par des formations sarcoïdes, sous l'influence de multiples sollicitations. KOOIJ dénie toute "spécificité étiologique" à la réaction de KVEIM, tout en lui accordant une "spécificité diagnostique" (173) l'antigène de KVEIM ne servant qu'à mettre en évidence cette réactivité particulière que possèdent certains individus, réactivité due "probablement à certaines modifications immunologiques" (177 - 176). KOOIJ et Coll. (176), ainsi que VAN WAVEREN- HOGERVORST (364) sont parvenus, dans certains cas chez le lapin, et occasionnellement chez l'homme, à obtenir des réactions "KVEIM-like" à l'aide de suspensions de tissu humain normal.

L'un de leurs animaux était particulièrement apte à former des granulomes à partir de plusieurs suspensions tissulaires normales, ce qui semble accréditer l'hypothèse d'un "terrain sarcoïdique". Enfin, KOOIJ (174) testant 7 patients avec une suspension préparée avec une rate de vache, dit avoir obtenu 3 tests positifs. Les tests effectués chez 13 témoins étaient tous négatifs.

En fait, ces travaux demandent à être confirmés. Toutefois, ce champ de recherches doit encore être exploré, et, en particulier, il serait intéressant d'étudier le comportement des lymphocytes des sarcoïdiens réagissant à une suspension de tissu splénique normal, vis à vis de cette suspension, afin de juger de la spécificité de la réaction.

Quoi qu'il en soit, à l'heure actuelle, on peut dire que la suspension de tissu splénique ou ganglionnaire, préparée convenablement donne une réaction spécifique au cours de la sarcoïdose. Cette spécificité est particulièrement utile au diagnostic de la maladie. Par contre, rien ne permet de dire qu'elle apportera des renseignements sur l'étiologie de la sarcoïdose.

2.- Les Faux positifs

Il est indispensable, avant de considérer le test de KVEIM comme spécifique et avant de considérer une suspension d'antigène comme étant utilisable, de prouver que le nombre de réactions positives chez les sujets non sarcoïdiens est nul ou minime.

Ce taux de fausses réactions positives est grossièrement estimé à 2 ou 3 pour cent, lorsque l'on utilise une suspension convenable.

Ces réactions peuvent s'expliquer par la fréquente difficulté de lecture de la réaction microscopique, dans la mesure où il est des intermédiaires, difficiles à catégoriser, entre un granulome sarcoïdien typique, et une réaction à corps étrangers.

D'autre part, le test de KVEIM est habituellement utilisé chez des sujets suspects de sarcoïdose. Si ces patients s'avèrent ultérieurement avoir une autre affection, et si le test de KVEIM avait été positif, on parle alors d'un faux positif. En fait, seul un contrôle nécropsique permettrait d'éliminer avec certitude la sarcoïdose, comme le prouvent CUMMINGS et Coll. (57).

PUTKONEN (265) testant 65 témoins, trouve un test positif chez

un lépreux. DANBOLT (68) trouve, en 1948, 5 faux positifs chez 76 sujets témoins. DANBOLT et NILLSSEN (71) ne trouvent aucun faux positif chez 68 contrôles. WADE (358) n'observe aucune réaction chez 10 lépreux et 7 personnes de leur entourage. Un résultat identique est observé par GOLDMAN (102) chez 20 patients porteurs de lèpre lépromateuse. Cependant, KOOIJ et GERRITSEN (175) trouve des tests de KVEIM positifs dans des cas de lèpre tuberculoïde. Ces mêmes auteurs disent avoir, dans certains cas, pu obtenir un test cutané positif chez des lépreux avec une suspension de tissu hépatique normal. KOOIJ (172) enfin, trouve une réaction positive chez 1/3 des patients porteurs de lèpre tuberculoïde.

SONES et Coll. (336) utilisant plusieurs antigènes, trouvent 14,8 % de faux positifs, chez 18 témoins sains et 16,8 % de faux positifs chez 19 tuberculeux. Ils discutent la spécificité du test.

ISRAEL et SONES, en 1955 (138) utilisant un antigène préparé à partir de ganglions cervicaux prélevés chez un sarcoïdien, observent l'apparition d'un nodule chez 27 de 33 tuberculeux et chez 11 de 24 autres témoins. L'examen microscopique met en évidence une structure tuberculoïde chez 14 des tuberculeux et chez 2 des autres contrôles. NELSON et SCHWIMMER (240) ne trouvent que 0,5 % de tests positifs chez 234 patients indemnes de sarcoïdose (18 sujets sains, 99 tuberculeux, 35 sujets probablement non sarcoïdiens, et 82 diverses autres maladies).

Enfin, en 1958, ISRAEL et Coll. (145) n'observent aucune réaction histologique typique chez 29 tuberculeux. Toutefois, chez 3 patients, ces auteurs observent une réaction granulomateuse non spécifique. Il faut noter que l'antigène utilisé dans ce travail est préparé à partir de ganglions cervicaux prélevés chez le même patient, deux ans après la première ablation ganglionnaire, qui avait fourni la suspension utilisée en 1955 (138).

SILTZBACH (312), testant 261 témoins au Mount Sinai Hosp, trouvent 2 tests positifs, chez les 43 témoins testés au Rockefeller Institute, il obtient 2 réactions positives, soit au total 4 faux positifs sur 304 contrôles testés, soit 1,3 %.

ANDERSON et Coll. (2) étudient 36 patients adressés dans un service spécialisé, en raison de la découverte de lésions histologiques sarcoïdiennes, survenant chez des sujets qui, par ailleurs, n'étaient pas porteurs de symptômes évocateurs de sarcoïdose. Ces granulomes sarcoïdiens avaient été observés au niveau de la peau (11 cas), des

ganglions (10 cas), du foie (7 cas), de la muqueuse intestinale (4 cas) du muscle (3 cas) et de la thyroïde (1 cas). 31 de ces 36 patients porteurs de lésions granulomateuses reçoivent un test de KVEIM, et aucun des 31 tests n'est positif.

À l'opposé, DANIEL et SCHNEIDER (72) étudiant 13 patients porteurs d'affections granulomateuses (10 tuberculoses, 2 histoplasmoses et 1 coccidioïdomycose) trouvent 8 tests positifs, avec un antigène qui aurait donné, sur un lot de plus de 200 témoins, 2 % de faux positifs. Cet auteur pense que l'antigène de KVEIM n'est pas spécifique, lorsqu'utilisé chez des patients présentant une affection granulomateuse en phase aiguë.

SILTZBACH (313) étudiant les résultats du test chez 750 patients trouve 2 tests positifs chez 303 témoins.

ANDERSON et Coll. (3) trouvent 2 % de faux positifs chez 245 contrôles.

En 1964, SILTZBACH (314) reprenant 1013 tests faits depuis 1946 trouve 2 faux positifs chez 350 sujets sains.

Dans la série de LEBACQ (184), l'extrait utilisé par cet auteur a donné 2 faux positifs, lorsqu'il a été appliqué à 100 sujets sains. Ce même auteur (185) reprenant 121 contrôles, trouve 3 tests positifs (2,4 %).

En 1964, SILTZBACH (315) rapporte les premiers résultats d'une enquête internationale sur le test de KVEIM, décidée à la deuxième Conférence Internationale sur la sarcoïdose (Juin 1960). Cette enquête effectuée dans 21 pays, par 40 chercheurs utilisant la même suspension d'antigène, a permis de tester 797 patients, dont 173 contrôlés, porteurs d'affections diverses, granulomateuses ou non. Seuls deux de ces sujets, tous deux lépreux, eurent un test positif, soit un pourcentage de faux positifs de 1,2 %.

Le même auteur rapporte lors de la IVe Conférence Internationale, en 1967 (318) de nouveaux résultats de cette enquête, portant sur 2394 patients testés entre 1960 et 1966. Le groupe des témoins comprend 668 patients ; dans ce groupe, 5 faux positifs sont observés, soit 0,7 %. Deux de ces fausses réactions sont observées chez des patients porteurs de lèpre lépromateuse. Enfin, dans 6 cas, SILTZBACH considère la réponse comme douteuse, il s'agissait dans 5 cas de lèpre lépromateuse, et dans 1 cas, de lèpre tuberculoïde. Un plus grand nombre de

cas serait nécessaire pour déterminer si des réponses atypiques au test de KVEIM chez les sujets atteints de lèpre, peuvent être de nature isomorphique.

Enfin, HURLEY et BARTHOLOMEUSZ (131) obtiennent, chez 135 témoins, dont 56 tuberculeux, un test positif et un test douteux.

Au total, d'après la majorité des auteurs et à condition d'utiliser un antigène convenablement testé, la réaction de KVEIM apparaît comme spécifique, dans la mesure où le nombre de fausses réactions positives n'excède pas 2 à 3 %.

C. L'ANTIGÈNE DE KVEIM

1.- Sources d'antigène

Un grand nombre de tissus sarcoïdiens ont été étudiés quant à leur capacité de fournir un antigène efficace. Ainsi ont été utilisés :

- Le tissu amygdalien, par PUTKONEN (265), DANBOLT (69). Ce tissu donne un antigène faible et qui est souvent à l'origine de réactions non spécifiques chez les sujets témoins.

- La peau utilisée avec succès, par PUTKONEN (265), DANBOLT (69). A l'opposé, SILTZBACH et EHRLICH (320) de même que NELSON et SCHWIMMER (240) n'ont obtenu aucune réaction avec deux antigènes préparés à partir de sarcoïdes cutanées. Quoi qu'il en soit, la peau n'est pas utilisable comme source d'antigène dans la mesure où il est difficile d'en obtenir des quantités importantes et de préparer, à partir des fragments recueillis, une suspension particulière.

- DANBOLT (69) obtient en 1951, un antigène donnant une réaction spécifique, à partir de tissu osseux.

En fait, l'expérience a montré que les meilleures suspensions antigéniques sont obtenues à partir de ganglions ou de rates sarcoïdiques. Pour PUTKONEN (268) les meilleurs antigènes sont obtenus à partir de ganglions sarcoïdiens. Pour cet auteur, l'antigène est d'autant plus puissant que les ganglions ont été prélevés sur un sujet qui réagissait faiblement au Test de KVEIM.

Ce même auteur (239) étudiant les propriétés antigéniques de suspension obtenues à partir des ganglions d'un même malade, avant et après traitement cortisonique, constate que ce traitement ne modifie pas la qualité de l'antigène, bien qu'il fasse diminuer le volume des ganglions : tout se passe comme si l'antigène était "concentré" sous l'influence du traitement. D'autre part, cette conservation de l'activité antigénique s'observe alors que le nombre de cellules épithéloïdes a considérablement diminué.

2.- Préparation de l'antigène

La méthode originale de préparation, décrite par KVEIM (179), PUTKONEN (235) et DANBOLT (37 - 38 - 39) consiste à broyer dans des conditions d'aseptie strictes, le tissu dans un mortier, ou dans un broyeur mécanique, en ajoutant une solution de sérum physiologique, afin d'obtenir une concentration au 1/10, contenant une partie de tissu pour 10 parties de solution finale. Les particules tissulaires les plus volumineuses sont éliminées, après sédimentation. Le surnageant, contenant les particules plus fines, peut être utilisé après chauffage à 56 à 60° pendant 2 heures, deux jours de suite, et addition d'un antiseptique, généralement du phénol, pour aboutir à une concentration finale de 0,25 pour cent.

La suspension ainsi obtenue est répartie dans des ampoules stériles et stockée en glacière, précaution prise par plusieurs auteurs - PUTKONEN (265), SILTZBACH et EHRLICH (320), ROGERS et HASERICK (237) - afin de conserver le plus longtemps possible l'activité de l'extrait.

En 1961, CHASE (45) décrit une technique de préparation qui lui permet d'obtenir une solution "standardisée". Avant chauffage à 58° pendant 75 minutes, deux jours de suite, une partie de la suspension, précipitée par l'alcool, est séchée dans un four à vide, avec du sulfate de calcium, pour standardiser le produit final, appelé par CHASE, antigène de type I. Plusieurs concentrations sont préparées par cet auteur : 6 - 3 - 1 - 0,33 et 0,14 mg par ml.

L'avantage de cet extrait est sa plus grande pureté, puisque les fractions qui, du point de vue immunitaire, n'ont pas d'intérêt, sont éliminées par centrifugations successives et filtration importante, de telle sorte que seules persistent les protéines de l'extrait.

En ce qui concerne la standardisation, elle apparaît difficile à

réaliser "in-vitro", dans la mesure où l'aptitude à produire des granulomes est très variable d'un tissu sarcoïdien à l'autre, si bien qu'il est nécessaire de confronter les résultats obtenus "in-vivo" avec ceux que l'on observe chez les sujets connus comme réagissant au KVEIM, avec une solution de puissance antigénique connue. (BEHREND et RUPEC (12)).

Quelle que soit la technique employée, il est nécessaire d'observer plusieurs précautions :

- Eviter l'emploi de mortiers contenant de la silice, de fibres de coton, afin d'éviter l'introduction d'agents susceptibles de donner des réactions à corps étranger.

- Prendre toutes les précautions d'asepsie, tant dans le choix du tissu utilisé (s'assurer en particulier de l'absence d'antécédent d'hépatite - cultiver une partie du tissu afin de dépister la présence de champignons, de pyogènes et de bacilles de KOCH, effectuer de plus une recherche de ces bacilles par examen direct), que dans les manipulations.

Enfin, une fois la suspension préparée, et après s'être assuré de sa stérilité, il est nécessaire de s'assurer que cette suspension est utilisable, c'est à dire :

- qu'elle donne des réactions positives chez des sarcoïdiens ayant réagi à une solution connue,

- qu'elle ne donne pas de réactions à corps étrangers,

- enfin qu'elle ne donne qu'un taux acceptable (2 %) de faux positifs.

La nécessité, pour un antigène, de répondre à ces trois critères, explique la difficulté que l'on a à obtenir des quantités suffisantes de matériel actif. Ainsi, sur 12 rates testées par NELSON (239) deux seulement ont été utilisables. De même, SILTZBACH (314) trouve que la moitié des suspensions préparées est inutilisable. Ce taux est de 2/3 pour PUTKOMEN (238). Enfin, LEBACQ (184) doit rejeter 3 des 6 extraits qu'il a préparés. Ce fait, ajouté à la difficulté que l'on a de se procurer des tissus ganglionnaires ou spléniques sarcoïdiens explique la rareté de l'antigène.

3.- Propriétés physico-chimiques - Stabilité de l'antigène

Le principe actif de la suspension de KVEIM ne traverse pas les filtres de Seitz ou de Berkefeld (PUTKONEN (265) - DANBOLT (68-69)). L'effet de la centrifugation est variable (ROGERS et HASERICK (287)) : Le surnageant opalescent obtenu après une centrifugation à 2500 tours/minute reste actif, par contre, le surnageant limpide recueilli après ultra-centrifugation à 30000 tours/minute a perdu toute activité. CHASE et SILTZBACH (46) ont obtenu après lavage et centrifugation différentielle d'une suspension d'un antigène actif, une solution d'activité supérieure : après 15 minutes à 5,500 G, ces auteurs obtiennent une suspension dont 450 g, voire 30 g chez certains sujets, constituent une dose efficace. Les particules obtenues après centrifugation à 10000 G n'ont, à poids égal, qu'un neuvième de l'activité, comparée à celle des suspensions de particules plus volumineuses.

La suspension de KVEIM conventionnelle :

1) Conserve son activité après :

- Délipidation par extraction à l'éther (ROGERS et HASERICK (287)). Pour ces auteurs, même, ce traitement serait susceptible d'augmenter l'activité de la suspension.
- Délipidation au chloroforme-méthanol (CHASE et SILTZBACH (46))
- Extraction des nucléo-protéines par action d'une solution 2 M. de chlorure de Sodium (CHASE et SILTZBACH (46)).
- Action de l'éther, de l'éthanol, de l'acide chlorhydrique, de l'acide trichloracétique à 0° et à 90°, du formol tamponné, du butanol, de la pepsine (CHASE et SILTZBACH (46)) de la trypsine de la papaïne et de la subtilisine (SILTZBACH et RUTTENBERG (321)).

2) Voit son action diminuée après ébullition en suspension aqueuse (PUTKONEN (265) - DANBOLT (68 - 69), ROGERS et HASERICK (287)).

3) Enfin, est inactivée par :

- Extractions répétées, à chaud, par des solvants organiques : alcool bouillant, éther, acétone (NELSON (239))
- Exposition aux alcalins (DANBOLT (68)).

Enfin, le stockage de suspension de KVEIM type I à la température de la pièce et à $+4^{\circ}\text{C}$ pendant 5 ans ne semble pas avoir d'effet identifiable sur l'activité des suspensions (SILTZBACH (319)).

4.- Purification de l'antigène

CHASE et SILTZBACH se sont attachés à obtenir des suspensions d'antigène de plus en plus purifiées et concentrées. Nous avons vu qu'en 1961 (45) ces auteurs préparent une suspension, dite "Type I" plus concentrée que la suspension conventionnelle.

La suspension de type II, contenant des particules plus fines, peut être obtenue par désintégration (CHASE et SILTZBACH (46)). Enfin, plus récemment, ces mêmes auteurs (47), partant d'une suspension de type I, chauffée mais non phénolée, titrant 3,5 mg/ml, obtiennent une suspension de type III. Ils appliquent à la suspension de type I les traitements suivants : centrifugation à 12800 g pendant 45 minutes, extraction par l'éthanol absolu, le diethyl-éther, l'alcool à 80 %, l'eau, ultrasonation, digestion par la pepsine à pH 2, puis à pH 6,9, ultra-centrifugation à 10.300 g pendant 30 minutes, lavage, remise en suspension à 0,26 mg/ml. La suspension de type III ainsi obtenue est activée aux doses de 20 à 50 g. Si l'on considère qu'elle contient encore du matériel inactif, on mesure l'extraordinaire puissance du principe actif.

COHN et Coll. (52) qui, eux aussi cherchent à localiser avec précision le principe actif des suspensions de KVEIM, utilisent une voie très différente. Ils essayent en effet de localiser ce principe dans les fractions sub-cellulaires de broyats de tissu sarcoïdien.

Ils utilisent trois techniques de séparation des éléments sub-cellulaires : la centrifugation différentielle, la centrifugation en gradient de sucrose continu, et discontinu.

Cette méthode leur permet de retrouver l'activité antigénique associée aux particules cytoplasmiques qui s'équilibrent entre 50 et 70 % de sucrose.

L'étude de ces particules au microscope électronique, ainsi que la mesure de leur activité phosphatasique acide laisse à penser que le matériel actif se localise au niveau de corps **denses**, limités par une membrane, qui semblent être de nature lysosomique. Cette constatation leur permet d'avancer l'hypothèse selon laquelle le matériel actif pourrait être d'origine exogène et pénétrer dans les cellules par phagocytose.

D. NATURE DE LA REACTION DE KVEIM -
TRANSFERT DE L'HYPERSENSIBILITE A L'ANTIGENE DE KVEIM

L'inoculation de l'antigène de KVEIM donne, nous l'avons vu, naissance à un granulome sarcoïde, de façon spécifique. Ce granulome a tous les caractères du granulome par hypersensibilité (EPSTEIN (83)). De plus, un certain nombre de caractéristiques tendent à confirmer cette hypothèse :

- Existence d'un temps de latence entre l'injection et l'apparition de la papule

- Evolution prolongée et lente de la papule

- Absence d'action des anti-histaminiques et de l'adrénaline

- Action suppressive des corticoïdes

- Grande similitude avec les tests au zirconium ou au beryllium qui sont le témoin des réactions d'hypersensibilité retardée, et s'observent spécifiquement chez des sujets ayant manipulé ces antigènes. (SHELLEY et HURLEY (309) - SNEDDON (330))

- Enfin un autre argument est l'impossibilité de mettre en évidence, dans le sérum de sarcoïdien, d'anticorps dirigés contre l'antigène de KVEIM (JAMES et PEPYS (156) cité par LEBACQ (184)).

- En 1954, ROGERS et HASERICK (287) tentent un transfert passif de la réactivité à l'antigène de KVEIM, au moyen de gamma-globulines de sérums sarcoïdiens : ils injectent à des sujets sains un mélange d'antigène de KVEIM et de gamma globulines de sarcoïdiens. Chez un sujet, ils observent, à la 4^e semaine, la formation d'un granulome épithéloïde, à l'endroit de l'inoculation. Toutefois, cette constatation, observée chez un seul patient, sans étude de contrôle injectant aux sujets un mélange de KVEIM et de sérum normal, ne sera jamais retrouvée lors des tentatives ultérieures. LEBACQ (186) utilisant cette technique chez 3 sujets n'obtient aucun transfert.

Dans un premier travail, publié en 1963, LEBACQ et VERHAEGEN (188) réussissent à créer un test de KVEIM chez 20 sujets sains, en injectant simultanément l'antigène de KVEIM, seul ou mélangé à un adjuvant et une suspension de leucocytes provenant de patients porteurs de sarcoïdose évolutive.

Ces auteurs s'entourent de toutes les précautions et font plusieurs

tests témoins, injectent tantôt les leucocytes associés à l'adjuvant, sans antigène de KVEIM, tantôt au contraire l'antigène de KVEIM, l'antigène avec l'adjuvant, ou l'adjuvant seul, mais sans leucocytes. Chez aucun de ces témoins il n'observe, à la biopsie effectuée au 30^e jour, de lésion typique de la sarcoïdose.

L'année suivante, LEBACQ (185) publie les résultats d'expériences de transfert passifs - en utilisant deux suspensions d'antigènes : l'une est préparée selon la technique de DANBOLT (69), (Susp I) et l'autre est secondairement ultrasonnée (Susp II). Il utilise en outre deux types de suspensions de leucocytes : l'une obtenue chez 6 patients porteurs de sarcoïdose active et l'autre provenant de tuberculeux.

Les résultats sont les suivants

- 100 sujets normaux reçoivent la suspension de KVEIM de type I : on observe 2 % de faux positifs,

- deux sujets normaux reçoivent la suspension de type I, après transfert de leucocytes de tuberculeux : on n'obtient aucune réaction positive,

- quatre sujets normaux reçoivent la suspension de type I après transfert de leucocytes de sarcoïdiens : chez 3 d'entre eux se développe une réaction de KVEIM typique

- Enfin, ce résultat n'est obtenu que chez 1 des quatre receveurs qui sont testés avec la suspension de type II, ce qui démontre l'importance de l'utilisation d'une suspension puissante pour vérifier l'efficacité du transfert.

Poursuivant ses travaux, ce même auteur publie en 1964 (184) une série plus importante :

- Les leucocytes sont prélevés chez 12 sujets porteurs de sarcoïdose évolutive, ayant eu un test de KVEIM positif.

- Les receveurs sont au nombre de 37.

- L'antigène est soit un extrait conventionnel, soit un extrait purifié, préparé par LEBACQ.

- Les receveurs reçoivent :

- I - l'extrait conventionnel + Leucocytes de sarcoïdiens (4 sujets)

- II - l'extrait conventionnel + hydroxyde d'alumine + leucocytes sarcoïdiens (20)

III - L'extrait de KVEIM seul (100)

IV - L'extrait de KVEIM + leucocytes de tuberculeux (3)

V - Leucocytes de sarcoïdien + hydroxyde d'alumine (4)

- Sur les 4 sujets du groupe I, trois développent un nodule qui, biopsié au 42^e jour, est "indubitablement du type sarcoïde, avec peu de lymphocytes, pas de réaction inflammatoire autour du tissu épithélioïde : les cellules épithélioïdes sont groupées en follicules et ne sont pas isolées ou disséminées de façon désordonnée.

- Les sujets des groupes III et IV ne développent aucune réaction.

- Les sujets du groupe II ont tous un nodule palpable à la 5^e semaine, mais dont l'histologie est rendue difficilement interprétable par l'existence d'une réaction inflammatoire marquée, qui fait que LEBACQ les range dans les réactions "sarcoïde-like"

- Enfin, les sujets du groupe V ne forment aucune réaction décelable.

Un travail identique est effectué par LEBACQ avec un extrait de KVEIM purifié : 4 sujets reçoivent des leucocytes de sarcoïdions mélangés à l'extrait purifié : un seul montre un nodule "assez caractéristique" à la 6^e semaine. 3 reçoivent le même mélange auquel est ajouté une suspension saline d'hydroxyde d'alumine. L'un d'entre eux fait une réaction nodulaire de 5 mm de diamètre, rouge, douloureuse, dont la biopsie montre un tableau peu typique, non spécifique.

Ainsi, l'extrait purifié est moins actif que l'extrait brut.

L'année suivante, ce même auteur (186) publie un travail complémentaire. Les receveurs sont groupés en 7 groupes.

Les résultats sont reportés dans le tableau suivant :

Leucocytes	Matériel injecté		Hydroxyde d'Alumine	Nombre de receveurs	Réaction
	Sérum	Extrait de Kveim			
		0,1 à 0,15 ml		121	3 réactions positives
	+	+		3	0 " "
+		+		4	3 " "
+		+	+	20	réactions atypiques
+		+	+	3	0 réaction
+		Extrait purifié		4	1 réaction positive
+		Extrait purifié	+	3	réaction très inflammatoire
de tubercul.		+		2	0 réaction

Les conclusions de l'ensemble de ces travaux sont :

- 1) Le transfert de l'hypersensibilité en KVEIM par les leucocytes est possible
- 2) L'antigène brut utilisé répondait aux normes d'efficacité et de spécificité : 3 faux positifs pour 121 malades sains testés
- 3) Le transfert de l'hypersensibilité au KVEIM par le sérum n'a pas lieu
- 4) L'extrait brut, qui contient de grosses particules est plus actif que l'extrait purifié
- 5) L'hydroxyde d'alumine certes majore l'intensité de la réponse, mais modifie l'aspect histologique, par l'importance de la réaction inflammatoire qu'elle entraîne.

En 1968, BEHREND (11) réalise un travail identique : il injecte à 11 receveurs sains un mélange de lymphocytes de sarcoïdiens et d'une suspension d'antigènes de KVEIM. Il obtient ainsi 6 réactions sarcoïdiennes typiques, 2 réactions douteuses et 3 négatives.

D'autre part, chez 4 patients, il injecte un ultrasonnat de lymphocytes, mêlé au KVEIM : il n'obtient ainsi aucune réaction positive. Ce

travail, d'une part confirme les résultats de LEBACQ, quant à la possibilité du transfert cellulaire de la réactivité à l'antigène de KVEIM, et d'autre part tend à prouver qu'il est nécessaire d'injecter des cellules entières pour recevoir ce transfert.

Enfin, lors de la Ve Conférence sur la sarcoïdose, LEBACQ (187) énonce les conclusions suivantes :

"Il est nécessaire d'utiliser un antigène puissant et des leucocytes provenant de sarcoïdoses très actives. Dans ce cas même, le nombre de sujets ayant des leucocytes capables de transmettre la réaction est peu élevé : ainsi, sur 22 sarcoïdiens porteurs d'une maladie active, trois seulement avaient des leucocytes suffisamment actifs. Il est nécessaire d'injecter des cellules entières, et les tentatives d'isoler, après lyse et fractionnement des leucocytes, un facteur de transfert, sont vouées à l'échec.

Les biopsies successives, effectuées aux 10e, 20e, 25e et 42e jour après le transfert permettent de suivre l'évolution de la réaction. On assiste au remplacement progressif des lymphocytes et des phagocytes par des cellules épithéloïdes."

En conclusion, le déroulement de la réaction de KVEIM, et son transfert par des cellules sensibilisées sont des arguments en faveur de l'intervention de mécanisme d'hypersensibilité retardée dans la genèse de la réaction.

E. TECHNIQUE DE L'INJECTION

La réaction de KVEIM se pratique en injectant dans le derme de la face antérieure de l'avant bras 2/10 à 3/10 de la suspension antigénique.

Quelques précautions doivent être prises :

- L'injection doit être strictement intra-dermique
- Sur une surface de peau glabre, afin de ne pas entraîner de poils susceptibles de créer une réaction à corps étranger
- En un point parfaitement repéré, afin de savoir ultérieurement, en cas d'absence de réaction macroscopique, où devra porter la biopsie.

F. DESCRIPTION DE LA REACTION DE KVEIM

1.- Aspect macroscopique

Pendant les premiers jours qui suivent l'injection, on observe une zone inflammatoire au niveau du point d'inoculation. Cette réaction, qui se produit chez la grande majorité des sujets, est certainement secondaire au traumatisme de l'injection ; elle persiste 8 à 15 jours lorsque le test est négatif. En cas de test positif, on observe, à partir de la 2e ou de la 3e semaine, l'apparition d'une petite papule, dont la taille croît progressivement, pour atteindre son maximum, de 3 à 8 mm, en 6 à 8 semaines. Chez certains patients, hyper-réactifs, la papule peut atteindre un diamètre de 15 à 20 mm. A l'opposé, dans certains cas, la papule est simplement palpable, recouverte d'une peau d'aspect normal. KARLISH (167), mesurant 212 papules réalisées chez 180 sarcoïdiens trouve que 45 % des nodules ont un diamètre de 5 mm ou plus. Les nodules sont d'autant plus grands que la sarcoïdose est plus jeune.

Cette papule persiste habituellement, sans se modifier, pendant plusieurs mois, et finit par s'atténuer, laissant une cicatrice brunâtre. Il est exceptionnel que la papule s'ulcère.

En fait, si cette évolution se rencontre dans la majorité des cas, certaines papules s'écartent de ce schéma :

- En ce qui concerne le temps d'apparition : chez 4 de 34 patients de DANBOLT et NILSSEN (71) 4 réactions ont été tardives : l'une apparaissant au 30e jour, une autre au 3e mois, une au 5e mois, et l'autre après 8 mois 1/2. NELSON (239) dit avoir observé des réactions plus tardives encore, survenant 18 mois après l'injection d'antigène. Ces réactions tardives, dit-il, s'observent habituellement chez les patients testés lors d'une rémission clinique, qui, plusieurs mois après, présentent une poussée évolutive de la maladie, à l'occasion de laquelle la réaction se positive. PUTKONEN (267) cite le cas d'un test apparaissant 5 ans après l'injection, chez un patient considéré comme porteur d'une tuberculose cutanée.

- L'intensité maximum de la réaction est observée après 8 semaines dans la majorité des cas (24 des 28 patients suivis par DANBOLT et NILSSEN (71)). Chez les 4 autres sujets observés par ces auteurs, le maximum d'intensité a été noté respectivement au 75e jour, au 5e mois, et au 12e mois.

- La durée pendant laquelle la papule peut être observée est de quelques mois. Ainsi, dans plus de la moitié des cas de DANBOLT et NILSSEN (71), la papule disparaît après 1 an. Elle persiste pendant moins de 2 ans chez 21 des 30 malades que ces auteurs ont pu suivre. MOELLER (231) cite un test positif persistant pendant 9 ans et ROGERS et HASERICK (267) citent une réaction se prolongeant pendant 4 ans.

Si l'ulcération de la peau en regard de la papule est inhabituelle, elle a toutefois été observée par certains auteurs. NELSON (239) dit en effet que "dans certains cas, une réaction positive peut être assez intense pour provoquer une rupture des tissus superficiels, et une ulcération centrale, qui peut demander plusieurs mois pour guérir". DANBOLT et NILSSEN (71) observent une ulcération dans près d'un 1/3 de leurs tests positifs. PUTKONEN (265) considère même que l'ulcération est habituelle en cas de test positif. Selon SCADDING (297) deux explications peuvent être avancées : d'une part, les patients de PUTKONEN peuvent être considérés comme hyper-réactifs, dans la mesure où nombre d'entre eux étaient porteurs d'une sarcoïdose cutanée étendue, et d'autre part, le sable utilisé pour broyer le tissu à partir duquel était préparé l'antigène, était susceptible d'apporter à cet antigène des particules de silice, cause possible de réactions inflammatoires.

- Enfin, la corticothérapie peut modifier l'intensité de la réaction.

. Pour ROGERS et HASERICK (287) la corticothérapie générale a des effets variables - nuls dans certains cas, inhibiteurs de la réaction dans d'autres. De même, JAMES et THOMSON (158) observent les mêmes réponses. NELSON (239), quant à lui, observe qu'une dose suffisante de corticostéroïdes est capable d'empêcher une papule d'apparaître et de faire disparaître un test de KVEIM déjà positif. La discontinuité de la corticothérapie peut être à l'origine d'apparition et de disparition successives de la papule.

Enfin, pour SILTZBACH (313-322-324), la corticothérapie générale inhibe habituellement la taille de la réaction. Ainsi, récemment, SILTZBACH et coll. (324) étudient l'action de cette thérapeutique chez 30 sarcoïdiens dont le test de KVEIM est positif. Ils administrent une dose quotidienne de 20 mg de prednisone :

- a) le jour même de l'injection d'antigène (11 patients)
- b) le 14^e jour après le test (13 patients) et,
- c) 4 à 6 semaines après injection (14 patients).

Ils observent une diminution de taille des papules dans tous les

cas, mais surtout dans le groupe "a" : dans ce groupe, 6 tests sont encore positifs, dont trois très faiblement. Dans le groupe "b", ils observent 7 tests positifs sur 16. Enfin, dans le groupe "c" 11 tests sur 14 étaient positifs, mais faiblement dans 4 cas. Cet effet inhibiteur a ainsi été trouvé par GOTHE (103) en 1967, et en 1969 par RUPEC et BEHREND (293), qui montrent que 5 mg par jour de Prednisolone suffisent à prévenir l'apparition d'un test positif.

. Les effets de l'injection locale de corticoides, en même temps que l'antigène, ou au 10e jour, ont été étudiés par ROGERS et HASERICK (287). Ces auteurs observent que 5 mg d'hydrocortisone permettent d'empêcher la papule d'apparaître.

- La répétition des tests de KVEIM entraîne des effets variables. PURKONEN et coll. (270) testent 10 patients à 2 reprises, à 5 semaines d'intervalle. 3 tests sont affaiblis, 6 restent identiques et un est accentué.

2.- Aspect microscopique

Les critères de positivité du test de KVEIM ont considérablement varié selon les auteurs. Ainsi, pour PUTKONEN (265), n'est considéré comme positif qu'un test donnant lieu à la formation d'une papule d'au moins 5 mm de diamètre, quel que soit son délai d'apparition par rapport à l'injection de l'antigène. Pour DANBOLT (69) par contre, seul le facteur temps intervient : cet auteur exige une papule distinctement visible, apparaissant après 1 mois, et persistant, nettement visible, pendant plusieurs mois. NELSON (237) pense que le test est positif si une papule apparaît au lieu d'injection, et reste palpable dans les 60 jours qui suivent son apparition. Pour cet auteur, la taille de la papule importe peu.

Toutefois, dans les années qui suivent, plusieurs auteurs ont observé la fréquence des réactions non spécifiques, ce qui les a conduits à exiger des critères histologiques de positivité. Ainsi, ROGERS et HASERICK (287 - 288) exigent la présence, au sein de la papule, d'une réaction tuberculoïde ressemblant au granulome sarcoïdien.

Enfin, SILTZBACH et EHRLICH (320) vont plus loin et ne tiennent aucun compte de l'aspect macroscopique. Pour ces auteurs, le lieu où a été injecté l'antigène doit être biopsié 4 à 6 semaines après l'injection et, ce, quel que soit l'aspect macroscopique, qu'il y ait ou non une papule visible. Le seul critère de positivité ou de négativité du test étant la présence ou l'absence de modifications histologiques spécifiques au lieu d'injection.

Cette attitude est maintenant adoptée par la majorité des auteurs.

1) Microscopie optique

L'aspect histologique du test de KVEIM a été décrit par de nombreux auteurs, PUTKONEN (266), ROGERS et HASERICK (287), SILTZBACH et EHRLICH (320), JAMES et THOMSON (158), NELSON (239) ainsi que par STEIGLEDER et Coll. (338) et DORNETZHUBER (74).

L'image typique, qui se développe dès le début de la 3e semaine, mais ne devient caractéristique qu'à partir de la 4e semaine, réalise un aspect en tout point identique à celui des sarcoïdes. Il existe bien entendu de grandes variations selon la susceptibilité du sujet vis à vis de l'antigène et la date du prélèvement par rapport au moment de l'injection ; ainsi, tous les intermédiaires sont possibles entre l'image réalisée par quelques petits îlots tuberculoïdes peu nombreux et l'infiltration étendue, occupant toute la hauteur du derme et s'étendant même au tissu sous-cutané, mais respectant toujours l'épiderme.

SILTZBACH (319) a étudié les modifications suivant immédiatement (45 secondes) l'injection de l'antigène. Il note l'existence, au milieu du derme, d'un gros dépôt central de la suspension injectée, qui s'infiltré dans le tissu environnant, entre les fibres collagènes. A l'intérieur de la masse d'antigène, il trouve des débris de collagène dermique rompus par le traumatisme de l'injection, et de fibres élastiques. Enfin, on observe une grande quantité de matériel acellulaire PAS positif, tant dans le dépôt central que dans les dépôts plus périphériques de la substance injectée. Ce matériel PAS positif persistera pendant plusieurs jours, et peut être trouvé 5 semaines après l'injection.

Après 24 heures, en cas de test positif, on voit déjà apparaître quelques cellules lymphocytes, plasmocytes et rares polynucléaires autour des dépôts de la suspension d'antigène.

ROGERS et HASERICK (287) ont décrit l'évolution d'un test positif, en effectuant des biopsies aux 3e, 6e, 10e, 13e, 16e, 25e et 42e jours.

- Au 3e jour, on distingue deux zones : zone centrale, infiltrée par des polynucléaires, et zone périphérique, où l'on observe une infiltration périvasculaire, faite essentiellement de cellules mononucléées. Cet aspect n'a rien de spécifique et s'observe ainsi chez les sujets normaux.

- Au 6e jour, on note un infiltrat périvasculaire dense, fait de grandes

cellules histiocytaires et de cellules mono-nucléées.

- Au 10^e jour, le centre de la lésion est occupé par une zone de dégénérescence du collagène, avec quelques rares foyers de nécrose. Cette zone centrale est le siège d'un infiltrat diffus de polynucléaires. On observe aussi des monocytes et des histiocytes, avec de nombreuses cellules pléiomorphes, difficilement identifiables. On trouve également ces cellules autour des vaisseaux. Au large des vaisseaux existent des foyers de dégénérescence du collagène, au niveau desquels se trouvent des histiocytes au cytoplasme peu coloré, et dont le noyau est ovalaire. Enfin, quelques cellules géantes sont présentes dans les zones richement infiltrées par les histiocytes.

- Au 13^e jour, les lymphocytes constituent la population cellulaire principale des denses infiltrats périvasculaires. Près des vaisseaux, on peut reconnaître quelques foyers faits de cellules épithéloïdes. Enfin, dans les zones très actives, on trouve des cellules géantes du type Langhans.

- Au 16^e jour, le caractère épithéloïde de la réaction devient plus évident. Les cellules épithéloïdes se groupent en tubercules, au sein desquels on note quelques lymphocytes.

- Au 20^e jour : l'aspect est assez semblable.

- Au 25^e jour, les agrégats de cellules épithéloïdes sont plus volumineux, entourés par quelques rares lymphocytes. Près du centre de la réaction, les tubercules sont moins bien définis et hétérogènes, contenant, outre les cellules épithéloïdes, un nombre considérable de petites cellules rondes, bien colorées.

- Enfin au 42^e jour on n'observe pratiquement que des tubercules épithéloïdes. Les lymphocytes alentour sont très peu nombreux. Dans la zone centrale de la réaction, on observe une petite zone de nécrose acellulaire, bien limitée. Près de cette zone, les lymphocytes entourant les tubercules sont plus nombreux.

Ainsi, selon ROGERS et HASERICK, l'aspect tuberculoïde de la lésion se dessine après la deuxième semaine qui suit l'injection, mais c'est au cours de la 3^e semaine qu'il devient mieux identifiable, et devient tout à fait typique, prenant l'aspect des lésions de sarcoïdose cutanée, vers la 6^e - 8^e semaine, date choisie par la majorité des auteurs pour effectuer la biopsie de la réaction. Toutefois, certains préfèrent faire le prélèvement plus tôt, 1 mois après l'injection.

Le devenir de l'antigène a été étudié par MUSTAKALLIO et HANNUKSELA (235). Ces auteurs marquent la suspension par le bleu Alcian, colorant qui, injecté seul, ne provoque aucune réaction. En cas de test positif, on trouve, au cours de la 2e semaine, l'antigène marqué à l'intérieur des cellules épithélioïdes, sous une forme finement dispersée. Lors des réactions négatives, le tissu conjonctif est coloré de façon diffuse, et l'on observe parfois quelques granulations grossières à l'intérieur de quelques macrophages.

L'aspect histologique du test de KVEIM est loin d'être toujours typique, et la lecture d'un test de KVEIM demande à être effectuée par un pathologiste averti.

Ainsi, sur 83 réactions considérées comme spécifiques par STEIGLEDER et coll. (338), un tiers montraient un granulome sarcoïdien typique. La moitié des 2/3 restants était faite de granulomes typiques, mais auxquels s'associaient un peu de nécrose et une inflammation non spécifique.

Enfin, dans les autres cas, le granulome tuberculoïde était fait de tubercules moins bien défini.

La plus grande difficulté est d'éliminer une réaction à corps étrangers, riche en cellules géantes, et qui n'a rien de spécifique. Une telle réaction, considérée comme spécifique par certains (KENNEY et STONE (158)), peut s'observer au cours d'autres affections que la sarcoïdose, telles que la tuberculose (STEIGLEDER et coll. (338) - JAMES et THOMSON (158)). Il faut savoir que certains antigènes sont particulièrement aptes à entraîner l'apparition de telles réactions. Ainsi, dans l'étude de Mc LEAN et coll. (222) les diagnostics proposés par 5 lecteurs concordaient pour une de deux suspensions étudiée et étaient discordants avec l'autre, en raison des anomalies non spécifiques. Ainsi dans certains cas, il est recommandé de faire lire les lames par deux anatomo-pathologistes, qui, dans les études prospectives, doivent ignorer si le sujet est ou non suspect de sarcoïdose. Cette méthode a été en particulier utilisée par STEIGLEDER et coll. (338) pour la lecture de 165 tests. Les résultats étaient classés selon 7 groupes :

- . groupe I : inflammation non spécifique
- . groupe II : réaction lympho-réticulaire
- . groupe III : réaction fibrotique
- . groupe IV : granulome à corps étranger
- . groupe V : granulome tuberculoïde
- . groupe VI : granulome "sarcoïd-libre", mais avec quelques ilots de nécrose et réaction inflammatoire
- . groupe VII : granulome sarcoïdien

Seuls les groupes V, VI et VII étaient considérés comme spécifiques.

Parmi les sujets testés :

. 99 étaient porteurs d'une sarcoïdose prouvée ou très probable : 83 montrent une réaction d'un des 3 derniers groupes, 8 une réaction du groupe IV, 6 du groupe III et 2 du groupe I.

. 10 étaient tuberculeux et 66 étaient des témoins normaux. La moitié d'entre eux donnent des réactions à corps étranger, un seul ayant une réaction du groupe V.

En d'autres termes, la spécificité diagnostique du test de KVEIM repose sur la capacité du lecteur à faire la discrimination entre les réactions du groupe IV (réaction à corps étranger) et du groupe V (granulome tuberculoïde).

La difficulté d'interprétation du test est illustrée par l'étude de d'ARCY-HART et coll. (117) : 34 réactions sont lues par deux anatomo-pathologistes :

. L'un trouve : 16 (+), 5 (+/-) et 43 (-)
 . L'autre trouve : 8 (+), 5 (+/-) et 51 (-)

Enfin, dans un travail de KENNEY et STONE (168), 15 biopsies sont acceptées comme étant positives, par 3 au moins de 4 lecteurs. Lorsque ces 15 biopsies leur sont à nouveau soumises comme étant des "biopsies cutanées", 11 sont considérées comme "granulomes d'origine inconnue" et 4 "granulomes à corps étranger, à cellules géantes".

Ainsi, peut-on, avec RINGSTED et FEREBEE (286) souhaiter une standardisation de la lecture histologique du test de KVEIM.

2) Microscopie électronique

Tous les auteurs qui ont étudié l'ultra-structure de la réaction de KVEIM s'accordent sur l'identité d'aspect entre le granulome du test de KVEIM et les aspects observés dans les lésions spontanées, cutanées ou ganglionnaires.

HIRSCH et coll. (121) étudient surtout l'aspect des cellules épithélioïdes et des cellules géantes. Les cellules épithélioïdes ont un noyau allongé, à limites irrégulières et contiennent de gros nucléoles. Leur cytoplasme contient des faisceaux de reticulum endoplasmique ru-

gueux, des éléments golgiens, des mitochondries et un nombre variable de structures vacuolaires d'origine phagocytaire et pinocytaire.

Les cellules géantes contiennent de multiples noyaux. Elles contiennent un grand nombre de petits corps denses intra-cytoplasmiques. Les vacuoles sont rares.

DOUGLAS (75) insiste sur l'identité des lésions spontanées et de la lésion du test de KVEIM : interdigitation complexes de la membrane cytoplasmique des cellules épithélioïdes, présence de nombreuses mitochondries, présence de collagène inter-cellulaire.

KELEMEN (167 a) utilisant des méthodes de détection de l'activité enzymatique, s'attache à différencier les cellules géantes présentes dans les granulomes "spécifiques" et "non spécifiques". La seule différence observée par cet auteur est que les cellules du premier type ne montrent qu'une activité ATP-ase nulle ou minime, activité très importante du cas de réaction non spécifique.

Enfin, BASSET et Coll. (9) rencontrent au sein de la lésion de KVEIM 6 types cellulaires.

- Des cellules lymphocytoïdes, lymphocytes normaux, ou cellules un peu modifiées, parfois binucléées.

- Des cellules "du type II", les plus nombreuses ce sont de grandes cellules histiocytoïdes, qui semblent naître des cellules lymphocytoïdes, en effet,

- les cellules "du type I" regroupent tous les intermédiaires entre les deux premiers groupes.

- Des cellules du "type III" semblable à des fibroblastes

- Des cellules mixtes, de type II et III

- Enfin, des cellules géantes.

Au sein de la lésion, ces auteurs observent une altération des vaisseaux sanguins, dont l'endothélium tend à devenir cubique.

En résumé, un point est à retenir : l'injection d'une suspension convenable de tissu sarcoïdien est capable d'engendrer l'appari-

tion d'un granulome indiscernable, tant en microscopie optique qu'en microscopie électronique, de granulome sarcoïdien spontané.

3) Immuno-fluorescence

A notre connaissance, aucune étude de granulome de la réaction de KVEIM en immuno-fluorescence n'a été publiée. Il serait intéressant de comparer les résultats d'une telle étude avec ceux obtenus par WANSTRUP (361-362) sur le granulome ganglionnaire spontané, et, par des biopsies successives, d'observer la chronologie d'apparition des diverses classes d'immuno-globulines au sein de la lésion de KVEIM.

G. QUELQUES CORRELATIONS

1.- Test de KVEIM et ancienneté de la maladie

Les différentes statistiques mettent en lumière le fait que le test de KVEIM est d'autant plus fréquemment positif que la sarcoïdose est jeune : ainsi, les résultats de l'enquête internationale sur le test de KVEIM, publiés par SILTZBACH (318) en 1967 montre que le pourcentage de tests positifs, qui est de 62 % dans les formes actives, tombe à 36 % pour les sarcoïdoses évoluant depuis plus de deux ans. JAMES et coll (154) insistent eux aussi sur la nécessité de l'application précoce du test, dans les 6 premiers mois de l'affection, pour en tirer un rendement diagnostique maximum.

De même, un traitement cortisonique est, nous l'avons vu, susceptible d'empêcher l'apparition d'une réaction spécifique à l'antigène de KVEIM.

2.- Test de KVEIM et réactions tuberculiniques

TURLAF et Coll. (247 - 351) ont comparé les résultats du test de KVEIM et des réactions cutanées tuberculiniques chez 114 patients. Ils observent que le test de KVEIM est plus souvent positif chez les sujets anergiques que chez les sujets allergiques à la tuberculine (88 % de tests positifs chez les anergiques, contre 64 % chez les allergiques).

Inversement, si l'on étudie la réponse aux tests tuberculiniques selon la qualité du test de KVEIM, on observe que 83 % des sujets ayant un test de KVEIM positif ont une anergie tuberculinique concomitante, alors que le taux des anergiques tombe à 55 % en cas de test de KVEIM négatif.

Ainsi, les résultats des tests de KVEIM et des tests tuberculiniques évoluaient-ils de façon contraire, ce qui laisse entrevoir la possibilité de relations entre la réactivité à l'antigène de KVEIM et l'atteinte du système immunitaire, reflétée par les tests tuberculiniques. Toutefois, une telle relation entre les résultats du test de KVEIM et des réactions tuberculiniques n'a été retrouvée ni par HÄNNUKSELA et SALO (112), ni par GOTHE (103), ni par SILTZBACH (319).

Enfin, l'aspect histo-pathologique du test de KVEIM n'est pas modifié par la qualité de la réponse à la tuberculine.

3.- Test de KVEIM et réponse au BCG

En 1964, D'ARCY HART et Coll. (117) étudient les résultats des tests de KVEIM chez 67 sujets apparemment sains, en fonction de leur réponse à la vaccination au BCG :

- 19 sujets ne voient pas leurs tests tuberculiniques se positiver après une (7 patients) ou 2 (12 patients) vaccinations au BCG. On observe, dans ce groupe, un test de KVEIM positif chez 10 sujets.

- 25 sujets deviennent allergiques après une vaccination par le BCG. Chez 5 d'entre eux, le test de KVEIM est positif.

- Enfin, chez 23 témoins non vaccinés (15 allergiques et 8 anergiques), un test est considéré comme positif, et un comme douteux, chez deux sujets faiblement allergiques.

Ainsi, dans le 1er groupe, le pourcentage de tests de KVEIM positifs se trouvait-il être identique à celui que l'on observe dans une population de sarcoïdiens.

Quatre hypothèses peuvent expliquer ces chiffres :

- 1) Ces sujets qui réagissaient à l'antigène de KVEIM seraient porteurs d'une sarcoïdose inapparente. Cette hypothèse ne peut être retenue dans la mesure où aucun des examens cliniques, biologiques ni

radiologiques effectués chez ces sujets n'a jamais montré aucune anomalie en faveur de la sarcoïdose.

2) Certains individus apparemment bien portants seraient, pour une raison inconnue, sensibles à l'antigène de KVEIM et insensibles aux effets du BCG.

3) La vaccination par le BCG serait responsable de l'apparition de la réactivité à l'antigène de KVEIM.

4) Cette vaccination serait à l'origine de l'apparition d'une sarcoïdose. Certes, un certain nombre d'observations survenant dans un délai plus ou moins rapproché après une vaccination par le BCG, ont été rapportées (FRIED et GENZ (92), LARSEN (Cité par HOFFBRAND (124)), HOFFBRAND (124), PFISTERER et Coll. (263), BIRKHAUSER (19), ELLMAN et ANDREWS (78), BRUN et Coll. (32), RICHARDS et STEINGOLD (283). En fait, d'une part, dans un certain nombre de cas, le diagnostic de sarcoïdose n'est pas du tout assuré, et d'autre part, rien ne permet d'incriminer avec certitude le BCG dans la genèse de sarcoïdoses qui ont pu survenir de façon autonome, et à titre fortuit.

Bien plus, BRUN et Coll. (32) rapportent deux statistiques qui infirment l'hypothèse selon laquelle la vaccination par le BCG serait génératrice de sarcoïdose : entre 1948 et 1952, ces auteurs n'observent que trois sarcoïdoses sur 125 000 vaccinations au BCG.

Dans une autre série, 66.580 étudiants sont suivis de 1956 à 1962 : 13.000 d'entre eux sont vaccinés, et 5 sarcoïdoses furent rencontrées, 4 chez les non vaccinés et 1 chez les vaccinés.

Ultérieurement, MEYER (223 - 225) étudiant 41 patients, ne trouvent aucun rapport entre la sarcoïdose et l'absence de réactivité au BCG.

En 1966, ISRAEL et SONES (141) étudiant 5 sarcoïdiens en période active de la maladie, 5 sarcoïdoses chroniques et 10 sarcoïdoses guéries trouvent que le BCG n'a aucun effet sur la réactivité de KVEIM.

Si bien qu'il est possible d'ajouter aux 4 hypothèses énoncées antérieurement, l'hypothèse selon laquelle les 15 réactions positives rapportées par D'ARCY HART et Coll. seraient de fausses réactions positives, dues peut-être à une dégradation de l'antigène (ISRAEL et SONES (141)).

D'ailleurs, MITCHELL et Coll. (230) reprenant ces travaux chez 37 sujets n'obtiennent aucun test de KVEIM positif après une ou deux

vaccinations au BCG. Tout au plus observent-ils une "formation granulomateuse incomplète" après une deuxième tentative de vaccination au BCG, résultat qui ne confirme pas ceux que cette même équipe avait obtenus en 1964.

4.- Test de KVEIM et Immuno-globulines

En 1967, MUSTAKALLIO et Coll. (236), étudiant 51 sarcoïdiens, trouve un certain parallélisme entre l'élévation du taux de l'haptoglobine et à un moindre degré, de celui des IgM, chez les sujets répondant rapidement à l'antigène de KVEIM.

Pour TURIAF et Coll. (351), le taux des Immuno-globulines, IgM surtout, est surtout élevé chez les sujets dont le test de KVEIM est positif.

En fait, il est encore trop tôt pour tirer des conclusions de tels travaux. Il est en effet illusoire de vouloir établir un parallélisme entre un quelconque aspect de la sarcoïdose et le taux des Immuno-globulines, que nous avons vu être si diversement apprécié par les auteurs qui l'ont étudié.

H. FORMATION DE L'ANTIGENE DE KVEIM

SILTZBACH (319) a étudié les effets provoqués par l'injection intradermique d'une suspension au 1/10 préparée à partir d'une papule de KVEIM. Si la papule originale était obtenue avec 450 gammas de suspension de type I standardisée, on peut penser que la suspension utilisée pour la seconde injection contient 45 gammas de suspension initiale. Il compare la taille de la papule provoquée par cette suspension avec la taille de la papule qui suit l'injection de 45 gammas de la suspension initiale, et observe que la première papule a un plus grand diamètre (4 mm) que la seconde. À partir de cette papule, il prépare une nouvelle suspension au 1/10, qui est supposée contenir au maximum 4,5 gammas de la suspension initiale. Cette 3e suspension provoque l'apparition d'une papule de 3,5 mm, alors que 4,5 gammas de la suspension initiale n'ont aucun effet macroscopiquement visible. Un troisième passage de ce type, où la dose injectée serait de 0,45 gamma de la dose initiale, provoque encore la formation d'une papule de 1 mm.

Cette observation indique que, même après deux passages de suspensions préparées à partir de papules de KVEIM successives, les papules obtenues dépassent la taille que l'on pensait pouvoir trouver, en fonction de la dose d'antigène initial administrée. Ainsi, il semble que l'antigène de KVEIM soit capable d'agir en tant que substance "déclenchante" qui initie la formation d'antigène au lieu d'injection.

QUATRIEME PARTIE

OBSERVATIONS DIVERSES

I. ANOMALIES QUANTITATIVES DES LYMPHOCYTES

Nous avons vu que plusieurs arguments laissent supposer qu'il existe au cours de la sarcoïdose, une anomalie qualitative des lymphocytes. Deux auteurs se sont récemment attachés à étudier le nombre des lymphocytes circulants, afin de rechercher s'il existe ou non des modifications de leur taux.

En 1968, HOFFBRAND (125) étudie 61 sarcoïdiens et trouvent une baisse hautement significative du taux des lymphocytes : le taux moyen de ces cellules, observé chez ses patients, est de 1.324 par ml. (taux observé chez les témoins : 1938 cellules par ml.). Bien plus, 20 patients (33 %) ont moins de 1000 lymphocytes par ml. Ce taux semble être surtout bas chez les sujets anergiques à la tuberculine, ou très peu sensibles à cet antigène, dans la mesure où les 8 patients ne réagissant qu'à 100 T.U. se comportent comme les anergiques (le taux moyen chez ces sujets étant de 1118/ml: alors que le taux moyen des lymphocytes des sujets réagissant à 1 et 10 T.U. est de 1732/ml.).

Enfin, cet auteur observe un parallélisme du taux des lymphocytes avec l'existence de signes radiologiques thoraciques et avec l'évolutivité de la maladie.

BOTTGER (24) étudie 140 cas de sarcoïdose aux stades I et II, ainsi que 116 sujets normaux, et observe une lymphopénie chez les sarcoïdiens au stade I, chez qui il observe des chiffres moyens de 1313 ± 512 éléments par ml, contre un taux moyen de 2153 ± 755 chez les sujets normaux. Cet auteur pense que le retour de la lymphocytose à un taux normal est un signe de bon pronostic.

II. IMMUNO HISTOCHEMIE DE GRANULOME SARCOÏDIEN

SILTZBACH (314), WANSTRUP (360) et WANSTRUP et ELLING (361) ont recherché des dépôts anormaux d'Immuno-globulines au sein des lésions granulomateuses des ganglions sarcoïdiens. Alors que SILTZBACH n'observe aucun dépôt anormal d'Immuno-globulines et ne note que la présence de fibrinogène dans les zones de nécrose fibrinoïde, WANSTRUP, outre qu'il confirme ce fait, trouve, en utilisant la même technique d'immuno-fluorescence, une fixation importante d'Immuno-globulines dans les zones proliférantes, péri-vasculaires et péri-granulomateuses. Il trouve en outre une certaine quantité de complément, surtout dans les lésions de hyalination.

Il serait intéressant d'étudier par cette même méthode la fixation éventuelle des Immuno-globulines au niveau de la papule de KVEIM, en effectuant des biopsies successives au cours de l'évolution de cette papule.

III. TRAITEMENTS IMMUNO-SUPPRESSEURS AU COURS DE LA SARCOÏDOSE

Aucun argument formel ne permet de penser que l'utilisation de drogues immuno-dépressives puisse être bénéfique au cours de la sarcoïdose : les réactions d'hypersensibilité retardées sont déjà déprimées, les réactions d'hypersensibilité immédiates sont normales, ou peut être un peu augmentées. Une seule réaction d'hypersensibilité retardée est respectée ; la réponse à l'antigène de KVEIM.

Malgré celà, quelques auteurs ont essayé un tel traitement, dans le cas de sarcoïdoses rebelles à la corticothérapie. Nous ne pouvons que noter ces observations, sans en tirer de conclusion, étant donné leur petit nombre, et l'absence de tout travail statistique à l'heure actuelle.

LACHER (180) en 1968, rapporte l'observation d'un patient qui n'avait été amélioré ni par la prednisone seule, prescrite pendant 15 mois, ni par la prednisone associée au Velbe. Une amélioration spectaculaire est obtenue dans la semaine qui suit l'administration de prednisone associée au Methohexate, à la dose de 20 mg par jour, deux jours par semaine : une amélioration subjective est observée après 48 heures, et, après 1 semaine de traitement, les ganglions et les lésions cutanées s'effacent. La guérison est obtenue après 13 mois de traitement, au cours desquels le sevrage cortisonique sera progressivement

effectué. Malgré cet apparent succès, l'auteur se garde de conclure à l'efficacité du traitement immuno-dépresseur, comme en témoigne le titre de sa publication : "Spontaneous remission corresponds to Methotrexate in Sarcoidosis".

ISRAEL (137) utilise le chlorambucil chez 19 patients (18 formes chroniques et 1 forme subaigue) et le Methotrexate chez 8 malades (7 formes chroniques et 1 forme subaiguë). Il observe, dans la majorité des cas, une amélioration essentiellement symptomatique, sans aucune modification radiologique.

Pour cet auteur, l'amélioration rapide et transitoire qu'il observe est plus à mettre sur le compte d'une action anti-inflammatoire que d'un effet immuno-dépresseur.

SHARMA et Coll. (306), étudiant les effets de l'azathioprine chez 10 patients porteurs de sarcoïdose chronique observent une amélioration clinique dans 4 cas, radiologique chez 2 patients, et fonctionnelle chez 1 malade. L'étude des tests immunologiques (tests tuberculiniques, tests à l'oidomycine et au DNCB) montre que ce traitement n'apporte que peu de modifications.

Enfin VERCNANO et coll. (355), utilisant la Methylhydrazine chez 2 patients, obtiennent des résultats appréciables, sur le plan objectif, subjectif et radiologique, chez un patient, et un résultat peu convainquant chez le deuxième.

CONCLUSION

La pluralité et l'intérêt des travaux consacrés aux particularités immunologiques de la Sarcoïdose nous ont paru légitimer une étude d'ensemble. Celle-ci fait l'objet de la présente thèse qui développe les points suivants:

1. Il ne semble pas exister d'anomalies majeures des réactions d'hypersensibilité immédiate au cours de la Sarcoïdose : le taux des immunoglobulines est normal, ou augmenté, de façon diversement appréciée par les différents auteurs, et l'organisme élabore normalement des anticorps circulants en cas de sollicitation antigénique.

2. A l'opposé, le fait majeur est la dépression des réactions d'hypersensibilité retardée. La fréquente négativité des réactions cutanées tuberculiniques, qui ne saurait être un argument en faveur de liens étiologiques entre Tuberculose et Sarcoïdose, n'est qu'un des éléments de ce déficit, au même titre que la négativité des réactions cutanées à d'autres antigènes, Candidine par exemple, et que l'incapacité de répondre par une dermite de contact aux agents sensibilisants tels que le dinitro-chloro-benzène (D.N.C.B.).

Cette dépression des réactions d'hypersensibilité retardée est confirmée "in vitro" par l'étude des réactions des lymphocytes en culture, vis à vis des antigènes, à l'aide du test de transformation lymphoblastique ou du test d'inhibition de la migration leucocytaire.

Cette dépression n'est que partielle, et l'augmentation de la force des antigènes est capable de faire apparaître des réactions normales. C'est ainsi que les sarcoïdiens sont capables de répondre normalement à la tuberculine "dépot", ou aux agents sensibilisants puissants tels que le pentadécyl-catéchol (P.D.C.).

Ce déficit immunologique semble être la conséquence et non la cause déterminante, ou à tout le moins favorisante, de la maladie. L'étude de l'évolution des réactions cutanées tuberculiniques est un argument en faveur de cette hypothèse, dans la mesure où, dans bien des cas, on a la notion de la négativation de réactions antérieurement positives, en même temps qu'apparaissent les premiers symptômes de la Sarcoidose, et la notion de la réapparition de l'allergie après guérison.

Toutefois, ce dernier phénomène est inconstant, et les réactions cutanées tuberculiniques peuvent demeurer négatives, la Sarcoidose apparemment guérie. Tout se passe comme si la guérison était, dans ces cas, incomplète, ou comme si la Sarcoidose avait laissé une cicatrice indélébile sur le système immunitaire.

La persistance de ce désordre immunologique après guérison est encore confirmée par la fréquence avec laquelle les Sarcoidiens guéris sont incapables de répondre normalement à la vaccination par le B.C.G.

3. Paradoxalement, le test de KVEIM, qui reste l'un des éléments essentiels du diagnostic de la Sarcoidose, a toutes les caractéristiques cliniques et histopathologiques, d'une réaction d'hypersensibilité retardée, impression qui est encore confirmée par le succès des expériences de transfert de la réactivité à l'antigène de KVEIM à l'aide de lymphocytes de Sarcoidiens. Une explication à ce paradoxe pourrait être que toutes les possibilités immunologiques de type cellulaire seraient accaparées par l'antigène de la Sarcoidose, ce qui empêcherait l'organisme de répondre aux autres stimulations antigéniques. Si l'intérêt diagnostique du test de KVEIM est maintenant admis par la quasi totalité des auteurs, tous ne lui accordent pas une spécificité étiologique, et certains pensent que l'antigène n'a que le mérite de révéler une aptitude particulière à réagir par la formation d'un granulome "sarcoid-like". Pour ces auteurs, certaines suspensions préparées à partir de tissus normaux auraient la même aptitude que les suspensions préparées à partir de tissus sarcoidiens.

En fait, dans nombre de cas, les conclusions des travaux effectués sur ce sujet, reposent essentiellement sur l'aspect histo-pathologique de la réaction, et on ne saurait s'entourer de trop de garanties sur les critères histologiques exigibles.

Aussi nous semble-t-il indispensable d'utiliser un test "in vitro", afin d'éliminer l'intervention de facteurs non spécifiques. Un tel test -

test de transformation lymphoblastique, ou test d'inhibition de la migration leucocytaire - aurait en outre d'autres avantages : il permettrait d'une part d'obtenir une réponse plus rapide et, d'autre part, il rendrait plus aisés les contrôles de spécificité de nouvelles suspensions ; enfin, dans le cas où de tels tests "in-vitro" confirmeraient la présence de substances antigéniques dans les tissus sains humains, voire animaux, ils permettraient de tester et de sélectionner facilement un grand nombre de suspensions, levant ainsi un des obstacles majeurs à la diffusion de la réaction : la difficulté de se procurer des quantités suffisantes d'antigène.

4. Jusqu'à maintenant, l'application des techniques immunologiques n'a pas fait avancer positivement nos connaissances sur l'étiologie de la Sarcoïdose. Tout au plus ont-elles permis d'éliminer un certain nombre d'hypothèses, et en particulier celles de l'étiologie lépreuse, et surtout tuberculeuse, à laquelle toutefois quelques auteurs, tels que SCADDING restent attachés.

Rien ne prouve, malgré les observations de CHAPMAN, que la Sarcoïdose soit une mycobactériose atypique, ou, malgré celles de MANKIEWICZ, une affection due à des mycobactéries lysogènes ; les résultats de l'un et l'autre ont d'ailleurs été contestés par d'autres auteurs. Aucun argument non plus ne permet d'accréditer la thèse de l'étiologie virale, thèse qui toutefois a été le point de départ de la réaction de KVEIM. Enfin, les travaux de HURLEY et ceux de REFVEM s'inscrivent contre la théorie du "terrain sarcoïdique" prônée par de nombreux auteurs.

Ce que l'on peut actuellement dire est que la Sarcoïdose est certainement due à un agent unique - comme tendent à le prouver les résultats identiques des tests de KVEIM effectués dans le monde entier à l'aide d'une même suspension antigénique - ou à un groupe d'agents pathogènes très voisins, susceptibles de provoquer un certain nombre de phénomènes immunitaires, dont témoigne en particulier le granulome sarcoïdien, lésion commune à toutes les atteintes viscérales de la maladie, et à la réaction à l'antigène de KVEIM, et qui a tous les caractères d'un granulome par hypersensibilité.

On ignore encore tout de la nature intime de la lésion immunologique, et seules des hypothèses ont pu être proposées. Pour certains, tout s'expliquerait par un déficit en facteur de transfert (LAWRENCE), pour d'autres, tels que JONES, la dépression des réactions d'hypersensibilité retardée résulterait d'une compétition entre l'antigène responsable de la réaction de KVEIM et les autres antigènes.

Vu, le Président de Thèse
G. BROUET

Vu, le Doyen de la Faculté
G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALEPA F.P. et SHERLOCK J.E. - In vitro studies of anergy in Sarcoidosis
Demonstration of an early block in the P.P.D. response.
Clin. Res 1969, 17, 349.
- 2 - ANDERSON R., JAMES D.G., PETERS P.M. et THOMSON A.D. - Local
sarcoid-tissue reactions.
Lancet, 1962, i, 1211.
- 3 - ANDERSON A., JAMES D.G., PETERS P.M., et THOMSON A.D. - The
KVEIM test in sarcoidosis.
Lancet, 1963, ii, 650.
- 4 - BACCHARACH T. - Sarcoidosis : a clinical review of 111 cases.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1961, 84, 12.
- 5 - BACH F. et HIRSHHORN K. - Lymphocyte interaction. A potential histo-
compatibility test in vitro.
Science, 1964, 143, 813.
- 6 - BALDRIDGE G.D., KLIGMAN A.M. et JONES R. Jr - The "in vitro"
leukocyte cytotoxicity test in patients with sarcoidosis.
Amer. Rev. Tuberc. 1951, 63, 672.
- 7 - BAAR M. et FAIRLEY C.H. - Circulating antibodies in reticuloses.
Lancet, 1961, i, 1305.
- 8 - BASSET G. - Les désordres humoraux dans la Sarcoidose.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1964, 115, 583.
- 9 - BASSET F., COLLET A., CHRETIEN J., NORMAND-REUET C. et
TURIAF J. - Etude ultra-microscopique des cellules de la réaction de
KVEIM.
La Sarcoidose, Rapp. IV° Conf. intern. Un vol., p. 89, 1967,
Masson et Cie, Edit., Paris

- 10 - BEAUMONT P.M. - Die ziekte van Besnier Boeck en tuberculose.
1 vol. Boeck drukkerij Helmond, Groningen, 1957.
- 11 - BEHREND H. - Die passive Übertragung der KVEIM-Reaktion mit
Blutlymphocyten.
Klin. Wschr, 1968, 46, 1010.
- 12 - BEHREND H. et RUPEC M. - Der reactionsanfall des KVEIM-test bei
Sarkoidose in abhängigkei von unterschiedlichen antigen-dose.
Praxis pneumol. 1968, 22, 174
- 13 - BEHREND H., RUPEC M. et DEICHER L. - Zur Stellung des KVEIM-
test in der Diagnostik der Boeck' schen Sarkoidose.
Med. Thorac. 1967, 24, 129
- 14 - BERNSTEIN E.S. et SPOOR H.J. - A study of the diagnostic value of
BCG vaccination reaction.
J. Invest. Derm. 1952, 18, 385.
- 15 - BERITON H. et CUMMINGS M.M. cités dans CUMMINGS M.M. et
HAMMARSTEN J.F.
Sarcoidosis.
Ann. Rev. Med. 1962, 13, 19.
- 16 - BICKHARD et SPEER - Zum Nachweiss von Serumantikörpern gegen aty-
pische Mykobakterien bei Sarkoidose.
Praxis Pneumol. 1966, 10, 601.
- 17 - BILLINGS F.J. Jr et SHAPIRO J.L. - The induction of sarcoid-like
lesions by the injection of tuberculin.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1954, 94, 139.
- 18 - BING I. - Further investigations on hyperglobulinemia.
Acta Med. Scand., 1940, 105, 565.
- 19 - BIRKHAUSER H. - Fünf weitere Fälle von Morbus BOECK-artigen
läsionen nach BCG-impfung.
Schweiz Med. Wschr. 1957, 87, 1434
- 20 - BJORNSTAD R.T. - Intracutaneous tests with killed tubercle bacilli
in patients with sarcoid.
Acta Derm. Venereol. Stokholm, 1948, 28, 174.
- 21 - BJORNSTAD R.T. - Tuberculin sensitivity in BOECK's sarcoid.
Acta Tuberc. Scand. 1950, 24, 15.

III

- 22 - BLOCH R.G. - Communication personnelle à CURTIS A.C. et GREKING R.H. Sarcoidosis. Med. Clin. North Amer. 1949, 33, 31 - Cité par MAGNUSSON (205)
- 22 (a) - BOECK C. - Nochmals zur Klinik und zur Stellung des "benignen Milliar lupoids). Arch. Derm. Syph. 1916, 121, 707
- 23 - BONNEVIE P. et WHIT T.K. - Quantitative Untersuchungen zur Tuberculin Reaktion bei Verschiedener Formen von Haut Tuberkulose und tuberkuliden verdächtigen Haut Krankheiten Arch. Derm. Syph, Wien, 1937, 175, 407.
- 24 - BOTTGER D. - The blood picture in pulmonary sarcoidosis. Prognostic aspects Abstracts of the Vth Intern Conf on sarcoidosis. Prague 1939, 205.
- 25 - BOWMAN B.U. - Neutralization of mycobacteriophages by sera of patients with and without sarcoidosis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1938, 129, 696.
- 26 - BRANDT L., BOUVENG R. et NORDEN A. - Lymphocyte test in sarcoidosis. Acta Med. Scand. 1964. Suppl. 425, 38.
- 27 - BROCARD H., BRINCOURT J. et VANNIER R. - L'administration de BCG au cours de la maladie de BESNIER - BOECK - SCHAUMANN Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1953, 59, 745.
- 28 - BRONSKY D. et DUNN Y.O.L. - Sarcoidosis with hypogammaglobulinemia. Amer. J. Med. Sci, 1965, 250, 11
- 29 - BROOKE W.S. et DAY R. - Skin sensitivity to mycobacterial tuberculin in sarcoidosis. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1943, 72, 101.
- 30 - BRUN J. - Lymphocytotoxic efficiency of serum and its evolution in the course of ganglio-pulmonary sarcoidosis. Abstracts of the Vth Intern. Conf. on Sarcoidosis, Prague 1969, 82.
- 31 - BRUN J. et PERRIN-FAYOLLE M. - Allergie tuberculinique et BCG dans la sarcoidose. Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1964, 115, 599.

- 32 - BRUN J., TURIAF J. et DESPIERRES A. - Vaccination au BCG et sarcoidose.
Acta Med. Scand., 1964, Suppl. 425, 256.
- 33 - BRUN J., BIOT N., CARRAZ M., VEYSSEYRE C., PREVOT J., PERRIN-FAYOLLE M. et TRAEGER I. - La lymphocytotoxicité du sérum et son évolution au cours de la sarcoidose ganglio-pulmonaire.
Lyon Med. 1969, 221, 141.
- 34 - BUCKLEY C.E., NAGAYA H. et SIEKER H.C. - Altered immunologic activity in sarcoidosis.
Ann. Intern. Med., 1966, 54, 508.
- 35 - CARNES W.H. et RAFFEL S.A. - A comparison of sarcoidosis and tuberculosis with respect to complement fixation with antigens derived from the tubercle bacillus.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 1949, 85, 204.
- 36 - CELIKOGLU S., VIEIRA L.O.B.D. et SILTZBACH L.E. - Serum immunoglobulin levels in sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis. Prague 1969, 64.
- 37 - CHAPMAN J.S. - A serological reaction associated with sarcoidosis.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1961, 107, 321.
- 38 - CHAPMAN J.S. - Mycobacterial and mycotic antibodies in sera of patients with sarcoidosis. Results of studies using agar double diffusion technique.
Ann. Intern. Med., 1961, 55, 918.
- 39 - CHAPMAN J.S. et CLARK J. - A study of globulins in sarcoidosis.
La Sarcoidose. Rapp. IV conf. intern. Un vol. p. 251, 1967.
Masson et Cie edit. Paris.
- 40 - CHAPMAN J.S. et CLARK J. - Cold precipitable proteins of sarcoidosis serum.
Abstracts of the Vth intern. conf. in Sarcoidosis. Prague 1969, 75.
- 41 - CHAPMAN J.S. et SPEIGH M. - Further studies of mycobacterial antibodies in the sera of sarcoidosis patients.
Acta Med. Scand., 1964, Suppl. 425 - 61.
- 42 - CHAPMAN J.S. et SPEIGH M. - Sequential studies of mycobacterial antibodies in sarcoidosis serum.
La sarcoidose. Rapp. IV Conf. Intern. Un vol. p. 265, 1967.
Masson et Cie, édit., Paris.

- 43 - CHAPMAN J.S., BAUM J., CLARK J. et SPEIGH M. - Mycobacterial antibodies in IgA and IgM of patients with sarcoidosis.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1967, 95, 612.
- 44 - CHAPMAN J.S., POTTS W.E., BLACK B.G., DYERLY M. et SPEIGH M. - Cutaneous reaction of household contacts of sarcoid patients.
Acta Med. Scand., 1964, Sup. 425, 190.
- 45 - CHASE M.W. - The preparation and standardization of KVEIM testing antigen.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1961, 84, 86.
- 46 - CHASE M.W. et SILTZBACH L.E. - Further studies on the fractionation of material used in the intracutaneous diagnostic test for sarcoidosis.
Excerpta Med. 1961, 42, 58.
- 47 - CHASE M.W. et SILTZBACH L.E. - Concentration of the active principle responsible for the KVEIM reaction.
La Sarcoidose. Rapp. IVe Conf. Intern. Un vol. p. 150, 1967.
Masson et Cie édit. Paris.
- 48 - CHUSID E.L., SHAH R. et SILTZBACH L.E. - Tuberculin sensitivity in Sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on Sarcoidosis, Prague 1969, 51.
- 49 - CITRON K.M. - Skin tests in sarcoidosis.
Tubercle 1957, 38, 33.
- 50 - CITRON K.M. - Tissue cultures studies of tuberculin sensitivity in man
Tubercle 1958, 39, 65.
- 51 - CITRON K.M. et SCADDING J.G. - The effects of cortisone upon the reaction of the skin to tuberculin in tuberculosis and in sarcoidosis.
Quart. J. Med. 1957, 26, 277.
- 52 - COHN Z.A., FEDORKO M.E., HIRSCH J.G., MORSE S.J. et SILTZBACH L.E. - The distribution of KVEIM activity in subcellular fractions from sarcoid lymph nodes.
La Sarcoidose. Rapp. IVe Conf. Intern. un vol., p. 141, 1967, Masson et Cie, édit. Paris.
- 53 - CONVIT J., AZULAY R.D., BERMUDEZ J.F. et SALDAGE P. - The lepromin test in tuberculous persons in a non endemic area.
Int. J. Leprosy, 1944, 12, 60.

- 54 - CORNBLEET T. - BCG vaccination in Sarcoidosis. Preliminary report
A.M.A. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 1950, 62, 697.
- 55 - COWDELL R.H. - Sarcoidosis with special reference to diagnosis and
prognosis.
Quart. J. Med. 1951, 23, 29.
- 56 - COWLING D.C., QUAGLINO D. et BARRETT P.K.M. - Effect of KVEIM
antigen and Old tuberculin on lymphocytes in culture from sarcoid
patient.
Brit. Med. J, 1964, i, 1481.
- 57 - CUMMINGS M.M., DUNNER E. et WILLIAMS J.H. Jr - Epidemiologic
and clinical observations in sarcoidosis.
Ann. Int. Med, 1959, 50, 379.
- 58 - CURTIS A.C. et GREKIN R.H. - Sarcoidosis II. Chemical and function-
nal studies.
J. Invest. Derm., 1948, II, 299
- 59 - CZERNIELEWSKI A. - Intradermal tests with autologue white blood cells in
chronic discoid lupus erythematosus **and other skin diseases**.
Path. Europ. 1966, 1, 262.
- 60 - DADDI G. - La Sarcoidosi pulmonare. 1 vol. 1965, L. POZZI édit. Rome.
- 61 - DADDI G. - Immunologie de la sarcoidose.
Poumon et Coeur, 1968, 24, 327
- 62 - DADDI G. et GIALDRONI-GRASSI G. - Sur quelques aspects immuno-
logiques de la Sarcoidose.
Rev. Tuberc. (Paris), 1966, 30, 1033.
- 63 - DADDI G. et GIALDRONI-GRASSI G. - A propos des immuno-globulines
dans la sarcoidose.
La Sarcoidose. Rapp. IVe Conf. Intern. 1 vol., p. 270, 1967, Masson
et Cie édit. Paris.
- 64 - DADDI G. et GIALDRONI-GRASSI G. - Etude sur l'anergie tuberculinique
dans la sarcoidose.
La Sarcoidose. Rapp. IV° Conf. Intern. 1 Vol. p. 302, 1967, Masson
et Cie, édit. Paris.
- 65 - DADDI G. et GIALDRONI - GRASSI G. - Further studies on serum pro-
tein in sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis, Prague 1969, 63.

- 66 - DANBOLT N. - On KVEIM's reaction in BOECK's sarcoid.
Acta Med. Scand., 1943, 114, 143.
- 67 - DANBOLT N. - Den diagnostiske an KVEIM's reaksjon ved den isoleite pulmonale lokalisasjon au BOECK's sarcoid.
Nord. Med. 1945, 28, 2605.
- 68 - DANBOLT N. - On the antigenic properties of tissue suspensions prepared from BOECK's sarcoid.
Acta Dermato Vener. 1948, 28, 151.
- 69 - DANBOLT N. - On the skin test with sarcoid-tissue suspension (KVEIM's test)
Acta Dermato Vener 1951, 31, 184
- 70 - DANBOLT N. - Sarcoidosis, in Modern trends in dermatology.
Butterworth and C° London 1954.
- 71 - DANBOLT N. et NILSSEN R.W. - Investigations on the course of KVEIM's reaction, and its clinical value.
Acta dermato vener 1945, 25, 489.
- 72 - DANIEL T.H. ET SCHNEIDER C.W. - Positive KVEIM tests in patients without sarcoidosis
Amer Rev. Resp. Dis. 1962, 86, 98.
- 73 - DECROIX G., GRESLAND P. et KOURILSKY R. - Titrage d'un anticorps polysaccharidique tuberculeux dans le sérum de malades atteints de syndrome ganglio-pulmonaire avec reactions tuberculiniques négatives.
J. Franc. Med. Chir. Thor. 1955, 9, 636.
- 74 - DORNETZHUBER V. - Routine investigation of the KVEIM-NICKERSON reaction in sarcoidosis. A pathologist's point of view.
Amer. Rev. Resp. Dis, 1956, 93, 459.
- 75 - DOUGLAS A.C. - Election microscopy of KVEIM and sarcoid lesions.
La Sarcoidose. Rapp. IVe Conf. Int., un vol. p. 117, 1967, Masson et Cie édit. Paris.
- 76 - DUPONT A. - Comm. pers.- cité par LEBACQ (184)
- 77 - ELLING P. et FABER V. - Antibodies against a sub-cellular (mitochondrial) fraction in sarcoidosis.
Abstracts of the Vth intern. conf. au Sarcoidosis. Prague 1964, 77.

VIII

- 78 - ELLMAN P. et ANDREWS L.G. - BCG sarcoidosis
Brit. Med. J., 1959, i, 1433.
- 79 - ELTON R.F. - Homograft survival in sarcoidosis.
A.M.A. Arch. Derm. Syph (Chicago) 1966, 94, 403.
- 80 - ELSHOUT C. - De ziekte van BESNIER-BOECK
Ned T. Geneesk; 1942, 85, 1473 et 1583.
- 81 - ELVES M.W., ROATH S. et ISRAELS M.C.G. - The response of lymphocytes to antigen challenge in vitro.
Lancet, 1963, i, 805.
- 82 - EPSTEIN S. - Tuberculosis of the lung in patients with sarcoidosis, granuloma annulaire, and lupus erythematosus. A comparison based on roentgenologic statistics, with its incidence in patients with proved tuberculosis of the skin and with different stages of syphilis.
AMA Arch Derm Syph (Chicago) 1946, 42, 1
- 83 - EPSTEIN W.L. - Granulomatous sensitivity, in Progress in Allergy, 11
S.KARGER Basel, 36.
- 84 - EPSTEIN W.L. et MAYOCK R.L. - Induction of allergic contact dermatitis in patients with sarcoidosis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1957, 96, 786.
- 85 - FABRIZIO A.M. - Effects of purified fractions of tuberculoase on leucocytes from normal and tuberculous animals in tissue cultures
Amer. Rev. Tuberc. 1952, 65, 250.
- 86 - FAVEZ G. - Circulating antibodies specific of the KVEIM antigen demonstrated in sarcoidosis.
Abstracts of the Vth intern. conf. on Sarcoidosis. Prague 1969, 76
- 87 - FAVOUR C.B. - Lytic effects of bacterial products on lymphocytes of tuberculous animals.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1947, 65, 269.
- 87 (a) - FAVOUR C.B., FREMONT-SMITH P. et MILLER J.M. - Factors affecting the in vitro leucocytes cytolysis following a tuberculin skin test.
Amer Rev Tuberc, 1949, 60, 212.
- 88 - FERGUSON R.H. et PARIS J. - Sarcoidosis.
Arch. Intern. Med. 1958, 101, 1065.

- 89 - FISHER A.M. et DAVIS B.D. - The serum proteins in sarcoidosis. Electrophoretic studies.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 1942, 71, 364.
- 90 - FLEMMING J.W., RUNYON E.H. et CUMMINGS M.M. - An evaluation of the Hemagglutination test for tuberculosis.
Am. J. Med. 1951, 10, 704.
- 91 - FORGACS P. Mc DONALD C.K. et SKELTON M.O. - The BCG lésion in sarcoidosis.
Lancet, 1957, i, 188.
- 92 - FRIED K.H. et GENZ H. - Sarkoidose (morbus BESNIER-BOECK-SCHAUMANN) bei BCG geimpften.
Tuberkulose arzt 1958, 12, 558.
- 93 - FRIOU G. - Study of cutaneous reactions to oidiomycin, trichophytin and mumps skin test antigen in patients with sarcoidosis.
Yale J. Biol. Med. 1952, 24, 533.
- 94 - FROEHLICH R. - Das Verhalten des Bluteiweissbildes in athauf der sarkoidose.
Schweiz Zeitschr Tuberk. 1961, 18, 440
- 95 - GAYRARD P. - Reactions cutanées de type retardé dans les maladies dites anergiques.
Rev. Franc. Allergie, 1967, 7, 232.
- 96 - GERNEZ-RIEUX Ch. et TACQUET A. - Les réactions d'hémagglutination et d'hémolyse conditionnée dans la tuberculose.
Fortschr - Tuberk.-Forsch. 1952-5 - 66
- 97 - GENDEL B.R., YOUNG J.M. et GRAINER D.J. - Sarcoidosis : a review with 24 additional cases.
Amer. J. Med., 1952, 12, 205.
- 98 - GIRARD J.P. et PRESS P. - Culture of peripheral blood lymphocytes from sarcoidosis. Study on the mechanisms responsible for the depression of delayed hypersensitivity.
Abstracts of the Vth intern. conf. on Sarcoidosis. Prague 1969, 79.
- 99 - GOLDSTEIN R.A. et ISRAEL H.L. - An assessment of serum proteins electrophoresis in sarcoidosis.
Amer. J. Med. Sci. 1968, 256, 306.

- 100 - GOLDSTEIN R.A., ISRAEL H.L. et RAWNSLEY H. - Effect of race and stage of disease on the serum immunoglobulins in Sarcoidosis. J. Amer. Med. Ass. 1969, 202, 1153.
- 101 - GOLDSTEIN R.A., ISRAEL H.L. et RAWNSLEY H. - Effect of race and stage of disease on the serum immuno-globulins in sarcoidosis. Abstracts of the Vth Intern. Conf. on Sarcoidosis, Prague 1969, 68.
- 102 - GOLDMAN L. - Communication personnelle à WADE H.W. J. Invest. Dermat. 1951, 17, 337
- 103 - GOTHE C.J. - Tuberculin reactivity in KVEIM positive and KVEIM negative sarcoidosis. Scand. J. Resp. Dis., 1967, 43, 291.
- 104 - GOTHE C.J. et HANNGREN A. - Discussion. Chap. III. Test de KVEIM La Sarcoidose. Rapp. IV Conf. Intern., un vol, p. 230, 1967. Masson et Cie Edit. Paris.
- 105 - GOTHE C.J., HANNGREN A. et IVEMARK B. - Clinical investigation on KVEIM's antigen prepared from hilar lymphoma. Scand. J. Resp. Dis. 1968, 49, 52
- 106 - GRABAR P. et BURTIN P. - Analyse immuno-electrophorétique : ses applications aux liquides biologiques humains. Un vol. 1960, Masson et Cie, Edit. Paris.
- 107 - GRAVESEN P.B. - Cité par BJORNSTAD (21).
- 108 - GREENBERG G., FEIZI J., JAMES D.G. et BIRD R. - Serum proteins in Sarcoidosis. Lancet, 1964, ii, 1313.
- 109 - GREENWOOD R., SMELLIE H., BARR M. et CUNLIFFE A.C. - Circulating antibodies in sarcoidosis. Brit. Med. J. 1958, i, 1388.
- 110 - GUTMAN A.B., MOORE D.H., GUTMAN E.B., McCLELLAN V. et KABAT E.A. - Fractionation of serum proteins in hyperproteinemia, with special reference to multiple myeloma. J. Clin. Invest. 1941, 20, 765.
- 111 - HAIZMAN R. - Las proteínas sericas en la tuberculosis y en la enfermedad de BOECK. Arch. Exp. Med. 1955, 13, 175.

- 112 - HANNUKSELA M. et SALO O.P. - The significance of the quantitative MANTOUX test in sarcoidosis.
Scand. J. Resp. Dis., 1969, 50, 259.
- 113 - HARDT F. et WANSTRUP J. - Leucocyte migration test used as an "in vitro" "KVEIM test".
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on Sarcoidosis, Prague, 1969, 165
- 114 - HARRELL G.T. - Generalized sarcoidosis of BOECK : a clinical review of 11 cases, with **studies** of the blood and the astrological factors.
Arch. Intern. Med., 1940, 65, 1003.
- 115 - HARRELL G.T. et FISHER S. - Blood chemical changes in BOECK's sarcoid, with particular reference to proteins, calcium and phosphatase value.
J. Clin. Invest., 1939, 18, 397.
- 116 - HARRELL G.T. et HORNE S.F. - The reaction to lepromin of patients with sarcoid or tuberculosis, compared with that of patients in general hospitals, with a discussion of the mechanisms of the reaction.
Amer. J. Trop. Med., 1945, 25, 523.
- 117 - HART P.D., MITCHELL D.N. et SUTHERLAND I. - Associations between KVEIM tests results, previous BCG vaccination and tuberculin sensitivity in healthy young adults.
Brit. Med. J., 1964, i, 795.
- 118 - HEALY T.M. - KVEIM test and lymph node biopsies in sarcoidosis in Ireland.
La Sarcoidose. Rapp. IVe Conf. Intern. un vol., p. 217, 1967, Masson et Cie édit. Paris.
- 119 - HIRAKO T. - KVEIM test in sarcoidosis and some other diseases.
La Sarcoidose. Rapp. IVe Conf. Intern., un vol. p. 214, 1967, Masson et Cie édit. Paris.
- 120 - HIRSCH J.G., COHN Z.A., MORSE S.I., SCHAEGLER R.W., SILTZBACH L.E., ELLIS J.T. et J.T. et CHASE M.W. - Evaluation of the KVEIM reaction as a diagnostic test for sarcoidoses.
New Engl. J. Med. 1961, 265, 827.
- 121 - HIRSCH J.G., FEDORKO M.E. et DWYER C.M. - The ultrastructure of epithelioid and giant cells in positive KVEIM test sites and sarcoid granulomata.
La Sarcoidose, Rapp. IVe Conf. Intern. un vol. p. 59, 1967, Masson et Cie Edit. Paris.

- 122 - HIRSCHHORN K., BACH F.H., KOLODNY R.L. et FIRSCHHEIN I.L. -
Immune response and mitosis of human peripheral blood lymphocytes.
Science 1963, 142, 1185.
- 123 - HIRSCHHORN K., SCHREIBNER R.R., BACH F.H. et SILTZBACH L.E. -
In vitro studies from patients with sarcoidosis and lympho-proliferative
diseases.
Lancet 1964, ii, 842.
- 124 - HOFFBRAND B.I. - BCG and sarcoidosis.
Brit. Med. J., 1963, i, 658.
- 125 - HOFFBRAND B.I. - Occurrence and significance of lymphopenia in
sarcoidosis.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1963, 98, 107
- 126 - HORTON R., LINCOLN N.S. et PINNER M. - Noncaseating tuberculosis.
Am. Rev. Tuberc. 1939, 39, 100.
- 127 - HOSODA Y., OKA H., CHIBA Y. et KITAMURA K. - Long term observa-
tions on tuberculin sensitivity in sarcoidosis.
La Sarcoidose, Rapp. IVe Conf. Intern., un vol. P. 308, 1967,
Masson et Cie, Edit. Paris.
- 128 - HOSODA Y., ODAKA M., HIRAGA Y., CHIBA Y., OKA H. et AKAGI I. -
Tuberculin sensitivity prior to the onset of sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on Sarcoidosis, Prague 1969, 57.
- 129 - HOYLE C., DAWSON J. et MATHER G. - Skin sensitivity in Sarcoidosis.
Lancet, 1954, ii, 164.
- 130 - HUNT W.B. Jr - Acute sarcoidosis in caucasian. An immunologic study.
Clin. Res. 1966, 14, 333.
- 131 - HURLEY T.H. et BARTHOLOMEUSZ C.L. - The KVEIM test in sarcoidosis
Med. J. Aust. 1968, 2, 947.
- 132 - HURLEY H.J. et SHELLEY W.B. - Comparison of the granuloma produ-
cing capacity of normal and sarcoid patients : experimental analysis
of the sarcoid diathosis theory.
Am. J. Med. Sci., 1959, 237, 385.
- 133 - HURELY H.J. et SHELLEY W.B. - Sarcoid granulomas after intradermal
tuberculin in normal human skin.
A.M.A. Arch. Derm. Syph. 1960, 92, 65.

- 134 - HURLEY H.J., CLOSE H.P. et ENGLISH R.S. - Soil extracts as antigens in Sarcoidosis.
Amer. Rev. Resp. Dis, 1962, 86, 100.
- 135 - INGESTAD R. et TRYDING N. - Serum proteins and liver fonction in Sarcoidosis.
Acta Med. Scand. 1966, 180, 449.
- 136 - INGESTAD R., TRYDING N. et NORDEN A. - Serum proteins in sarcoidosis.
Acta Med. Scand., 1964, Suppl. 425, 43.
- 137 - ISRAEL H.L. - Effect of Chlorambucil and Methotrexate in Sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on Sarcoidosis. Prague 1969, 246.
- 138 - ISRAEL H.L. et SONES M. - The diagnosis of sarcoidosis with special reference to the KVEIM reaction. Ann. Intern. Med., 1955, 43, 1269
- 139 - ISRAEL H.L. et SONES M. - Sarcoidosis : clinical observations on 160 cases.
Arch. Intern. Med. 1958, 102, 736.
- 140 - ISRAEL H.L. et SONES M. - Immunologic defect in patients recovered from sarcoidosis. New Engl. J. Med. 1965, 273, 1003.
- 141 - ISRAEL H.L. et JONES M. - A study of bacillus CALMETTE-GUERIN vaccination and the KVEIM reaction.
Ann. Intern. Med. 1966, 64, 87.
- 142 - ISRAEL H.L. et SONES M. - Sarcoidosis, tuberculosis and tuberculin anergy. A prospective study.
Amer. Rev. Resp. dis. 1966, 94, 887.
- 143 - ISRAEL H.L. et SONES M. - The tuberculin reaction in patients recovered from sarcoidosis.
La Sarcoidose, Rapp. IVe Conf. Intern. un vol.p. 295, 1967.
Masson et Cie édit. Paris.
- 144 - ISRAEL H.L., PATTERSON J.R. et SUCKLER N.M. - Latex fixation test in Sarcoidosis.
Acta Med. Scand., 1964, Suppl. 425, 40.
- 145 - ISRAEL H.L., SONES M., BEERMAN H. et PASTRAS I. - A further study of the KVEIM reaction in sarcoidosis and tuberculosis.
New Engl. J. Med. 1958, 259, 365.

- 146 - ISRAEL H.L., SONES M., STEIN S.C. et ARONSON J.D. - BCG vaccination in sarcoidosis.
Amer. Rev. Tuberc. 1950, 62, 408.
- 147 - JADASSOHN J. - Die Tuberkulide.
Arch. Derm. Syph., 1913, 119, 10.
- 148 - JAMES D.G. - Diagnosis and treatment of sarcoidosis.
Brit. Med. J. 1956, 2, 900.
- 149 - JAMES D.G. - The early diagnosis of sarcoidosis.
Postgrad. Med. J. 1958, 34, 240.
- 150 - JAMES D.G. - Dermatological aspects of sarcoidosis.
Quart J. Med., 1959, 28, 109.
- 151 - JAMES D.G. - Discussion IIInd Intern. Conf. on Sarcoidosis.
Amer. J. Resp. Dis., 1961, 84, Supp. 5 - 97.
- 152 - JAMES D.G. - Discussion IIIrd Intern. Conf. on Sarcoidosis.
Acta Med. Scand. 1964, Suppl. 425, 47.
- 153 - JAMES D.G. - Immunology of Sarcoidosis.
Lancet 1963, ii, 333.
- 154 - JAMES D.G. - The KVEIM-SILTZBACH test. Report of a new british antigen.
Lancet, 1967, ii, 1274.
- 155 - JAMES D.G. - Immunological studies of sarcoidosis.
La Sarcoidose. Rapp. IVe Conf. Intern., un vol. p. 241, 1967,
Masson et Cie edit. Paris.
- 156 - JAMES D.G. et PEPYS J. - Tuberculin in aqueous and oily solution.
Skin test in normal subjects and in patients with sarcoidosis.
Lancet, 1956, i, 602.
- 157 - JAMES D.G. et PEPYS J. - 1960, Communication personnelle à
LEBACQ (184)
- 158 - JAMES D.G. et THOMSON A.D. - The KVEIM test in sarcoidosis
Quart. J. Med., 1955, 21, 49.
- 159 - JAROSZEWICZ W., CHODKOWSKA St., ZYCH D. et MEISSNER H. -
Experience de la clinique phthisiologique de l'académie de Varsovie
sur le test de KVEIM.
La Sarcoidose, Rapp. IVe Conf. Intern., un vol., p. 224, 1967,
Masson et Cie édit. Paris.

- 160 - JAROSZEWICZ W., PIOTROWSKI M. - Lymphocytic transformation test in Sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on Sarcoidosis. Prague 1969, 164.
- 161 - JAROSZEWICZ W., NICKERSON-CHADKOWSKA S. et ZYCH D. - **NICKERSON-KVEIM** reaction in sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on Sarcoidosis. Prague 1969, 134.
- 162 - JENCKS W.P., SMITH E.R.B. et DURAUM E.L. - The clinical significance of the analysis of serum protein distribution by filter paper electrophoresis.
Amer. J. Med. 1955, 21, 387.
- 163 - JOHNSON J.R. et WAKEFIELD S.L. - Serum proteins electrophoretic pattern of sarcoidosis.
Trans. of the 21st Research Conf. in Pulm. Dis. Veterans Admin. Armed Forces 1962 (182). Cité par GOLDSTEIN et ISRAEL H.L. (99).
- 164 - JONES J.V. et HARRISON W.J. - Depression of delayed hypersensitivity, a new hypothesis.
Arch. Dis. Child. 1969, 44, 545.
- 165 - JONES WILLIAMS W. - On histological study of the KVEIM test using the australian antigen.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on Sarcoidosis. Prague 1969, 132.
- 166 - KALLINGS L.O. et LOFGREN S. - The occurrence of natural antibodies in sarcoidosis.
Acta Med. Scand., 1964, Suppl. 425, 33.
- 167 - KARLISH A.J. - Measurement of KVEIM specific nodules in sarcoidosis.
La Sarcoidose, Rapp. IVe Conf. Intern., un vol., p. 176, 1967, Masson et Cie edit. Paris.
- 167 a - KELEMEN J.T. - Contribution to the conventional and ultrastructural pathology of sarcoidosis and the KVEIM test.
La Sarcoidose. Rapp. IVe Conf. Intern. un vol. p. 122, 1967, Masson et Cie edit. Paris.
- 168 - KENNEY M. et STONE D.J. - Objective evaluation of the KVEIM test in a "double blind" study.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1963, 87, 504.

- 169 - KISSMEYER A. - La maladie de BOECK : sarcoïdes cutanées bénignes multiples.
LEVIN et MUNSKSGAARD, Copenhague 1932. Cité par LEBACQ (184)
- 170 - KISSMEYER A. et SCHULTZ G. - Untersuchungen über die sogenannten Antikutine und Prokutine in Serum von Sarkoidkranken.
Dermat. Ztschr. 1931, 61, 18.
- 171 - KOHOUT J. - Passive transfer of delayed type sensitivity in sarcoidosis.
La Sarcoïdose. Rapp. IV^e Conf. Intern. un vol., p. 237, 1967, Masson et Cie Edit. Paris.
- 172 - KOOIJ R. - The nature of the KVEIM reaction.
Acta Med. Scand. 1964, Suppl. 425, 79.
- 173 - KOOIJ R. - Specificity of the KVEIM reaction in sarcoidosis.
Dermatologica (Basel) 1967, 135, 42.
- 174 - KOOIJ R. - KVEIM test with a cow spleen suspension.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. Prague 1969, 144.
- 175 - KOOIJ R. et GERRITSEN Th. - On the nature of the MITSUDA and the KVEIM reaction
Dermatologica (Basel) 1958, 116, 1.
- 176 - KOOIJ R. Van WAVEREN HOGERVORST J.W. - Immunological aspects of the KVEIM reaction.
La Sarcoïdose. Rapp. IV^e Conf. Intern. un vol., p. 172, 1967, Masson et Cie Edit. Paris.
- 177 - KOOIJ R., PEPLER W.J. et WAINWRIGHT J. - Histopathology of the reaction papules evoked by intradermal injections of normal tissue suspensions and KVEIM antigen.
Dermatologica (Basel) 1959, 119, 105.
- 178 - KUNKEL H.G., SIMON H.J., FUDEMBERG H. - Observation concerning positive serologic reaction for rheumatoid factor in certain patients with arthritis and other hyperglobulinémie states.
Arthritis and Rhumat. 1958, 1, 286.
- 179 - KVEIM A. - En ny og specifikh kutan-reaksjon ved BOECKS sarcoid, en forelobig meddelelse.
Nord. Med. 1941, 9, 169.

- 180 - LACHER M.J. - Spontaneous remission or response to Methotrexate in Sarcoidosis.
Ann. Int. Med., 1968, 69, 1247.
- 181 - LAWRENCE H.S. - The cellular transfer of cutaneous hypersensibility to tuberculin in man.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1969, 71, 516.
- 182 - LAWRENCE H.L. - Some biological and immunological properties of transfer factor.
Ciba Found Symp. on cellular aspects of immunity. Boston. Little Brown and Co - 1960.
- 183 - LAWRENCE H.L. - Transfer factor deficiency response. A mechanism of anergy in BOECK's sarcoid.
Trans. Ass. Amer. Physicians. 1968, 81, 240.
- 184 - LEBACQ E. - La Sarcoidose de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN.
Un vol. Ed. Arscia Bruxelles, 1964.
- 185 - LEBACQ E. - Passive transfer of the KVEIM reaction to normal subjects by means of leucocytes of sarcoidosis patients.
Int. Arch. Allergy, 1964, 24, 209.
- 186 - LEBACQ E. - Le test de KVEIM. Signification clinique et immunologique.
Acta Clin. Belg. 1965, 20, 203.
- 187 - LEBACQ E. - Passive transfer of the KVEIM reaction to normal subjects : a study of granuloma formation by successive biopsies.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis, Prague 1969, 142.
- 188 - LEBACQ E. et VERHAEGEN H. - Transfert passif du test de KVEIM à des sujets normaux au moyen de leucocytes de malades porteurs de sarcoïdose.
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol., 1963, 9, 377.
- 189 - LEBACQ E. et VERHAEGEN H. - Le test de KVEIM.
Lille Med. 1965, 10, 126.
- 190 - LEIDER M. - The KVEIM test in sarcoidosis.
J. Invest. Derm. 1948, 10, 377.
- 191 - LEIDER M. et SULZBERGER M.B. - Studies in the allergy of infection.
I. Responses of the skin to BCG vaccination in various categories of tuberculin sensitivity.
J. Invest. Derm., 1949, 13, 249.

- 192 - LEITNER St J. - Der Morbus BERNIER-BOECK-SCHAUMANN. In vol. 1919 Benno Scharbe and Co.
Basel - Cité par LEBACQ (184)
- 193 - LEMMING R. - An attempt to analyse the tuberculin anergy in SCHAUmann's disease (BOECK's sarcoid) and uveoparotid fever by means of BCG vaccination.
Acta Med. Scand., 1940, 103, 400.
- 194 - LEMMING R. - Development of BOECK's sarcoid at the place on the skin where BCG vaccination had been made in a case of SCHAUmann's disease.
Acta Med. Scand., 1942, 110, 151.
- 195 - LEVITT N. - The clinical application of paper electrophoresis in sarcoidosis : a preliminary report.
Dis. Chest. 1959, 36, 243.
- 196 - LOEWY H. - Cité par MARTENSTEIN (212).
- 197 - LOFGREN S., STROM L. et WIDSTROM C. - Tuberculosis immunity in sarcoidosis studied with the aid of radioactive BCG vaccine.
Acta paediat, 43, Suppl. 100-160 (cité par SCADDING (297))
- 198 - LOFGREN S. et LUNDBACK H. - The bilateral hilar lymphoma syndrome A study of the relation to tuberculosis and sarcoidosis (lymphogranulomatosis benigna Schaumann).
Acta Med. Scand, 1950, 138, 71
- 199 - LOMHOLT S.W. - Sarcoid (BOECK) oder lymphogranulomatosis benigna SCHAUmann.
Acta Derm. Venereol, 1937, 18, 131.
- 200 - LOMHOLT S.W. - Beitrag zur Kveimreaktion bei lymphogranulomatosis benigna.
Acta Derm. Venereol. 1913, 24, 417.
- 201 - LONGOPE W.T. - Sarcoidosis on BESNIER-BOECK-SCHAUMANN diseases.
J. Amer. Med. Ass. 1941, 117, 1321.
- 202 - LONGOPE W.T. et FREIMAN D.G. - Studies of sarcoidosis based on combined investigation of 160 cases, including 30 autopsies, from Johns HOPKINS Hospital and Massachusetts General Hospital.
Medicine, 1952, 31, 1.

- 203 - LORDON R.E. - Sarcoidosis II, A clinical evaluation of the alteration in delayed hypersensitivity.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1968, 97, 1009.
- 204 - LYCETTE R.R. et PEARMAIN G.E. - Further observations on antigen induced mitosis.
Lancet, 1963, ii, 306.
- 205 - MAGNUSSON B. - The effect of sarcoid sera on the tuberculin response.
Acta Derm. venereol 1955, 35, Supp. 35, 1.
- 206 - MANDI L., KELEMEN J.J., SILTZBACH L.E. - Signification de la réaction de KVEIM dans le diagnostic de la Sarcoidose.
La Sarcoidose. Rapp. IV Conf. Int. un vol., p. 229, 1967.
Masson et Cie édit.
- 207 - MANKIEWICZ E. - On the etiology of sarcoidosis.
Can Med. Ass. J. 1963, 88, 593.
- 208 - MANKIEWICZ E. - The relationship of sarcoidosis to anonymous bacteria
Acta Med. Scand., 1964, Suppl. 425, 68.
- 209 - MANKIEWICZ E. - Le rôle des mycobactéries lysogènes dans l'étiologie de la sarcoidose.
La Sarcoidose, p. 487, Masson et Cie édit.
- 210 - MANKIEWICZ E. et BELAND J. - The role of mycobacteriophages and cortisone in experimental tuberculosis and sarcoidosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 1964, 89, 707.
- 211 - MANKIEWICZ E. et VAN WALBECK M. - Mycobacteriophages, their role in tuberculosis and sarcoidosis.
Arch. Environ. Health, 1962, 5, 122.
- 212 - MARTENSTEIN H. - Wirkung des serums von Sarkoid-BOECK und lupus pernio Kranken auf tuberkulin.
Arch. Derm. Syph. (Berlin) 1961, 35, 317.
- 213 - MARTENSTEIN H. - Sarcoid BOECK und lupus pernio
Arch. Derm. Syph. (Berlin), 1964, 147, 70
- 214 - MARTENSTEIN H. et NOLL H. (1929), cité par BJORNSTAD (21)

- 215 - MASCHER W. - Tuberculin-negative tuberculosis
Amer. Rev. Tuberc., 1951, 53, 501
- 216 - MATHER G., DAWSON J. et HOYLE C. - Liver biopsy in sarcoidosis.
Quart. J. Med. 1955, 24, 331.
- 217 - MAXIMOV A. - Cultures of blood leucocytes : from lymphocytes and monocytes to connective tissue.
Arch. Exp. Zellforsch., 1928, 5, 139
- 218 - MAYOCK R.L., BERTRAND P., MORRISON C.E. et SCOTT J.H. -
Manifestations of sarcoidosis. Analysis of 145 patients with a review of nine series selected from the literature.
Amer. J. Med., 1963, 35, 37.
- 219 - Mc CORT J., WOOD R.H., HAMILTON J.E. et EHRLICH D.E. -
Sarcoidosis - a clinical and roentgenologic study of twenty eight pooved cases.
Arch. Int. Med. 1947, 80, 293.
- 220 - Mc CUISTON C.F. et HUDGINS P.C. - Serum electrophoresis in sarcoidosis, tuberculosis and disease due to unclassified mycobacteria.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1960, 82, 59.
- 221 - Mc CUISTON, HUDGINS P.C. et SOLER R. - The serum electrophoresis before and after development of tuberculosis.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1960, 82, 93.
- 222 - Mc LEAN R.L., MELTZER H.D., LATHAN Jr S.R. - KVEIM reaction in sarcoidosis. A comparison of two splenic suspensions applied simultaneously to the same patients.
La Sarcoidose, Rapp. IVe Conf. Intern. un vol. p. 182, 1967, Masson et Cie édit. Paris.
- 223 - MEYER A. - Sarcoidose et vaccination par le BCG
Poumon Coeur, 1967, 23, 395.
- 224 - MEYER A. - A study of the reactions to tuberculins and to atypical mycobacteria in a group of patients with sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on Sarcoidosis, Prague 1969, 54.
- 225 - MEYER A., NICO J.P. et GUIZE L. - La réaction de KVEIM chez de jeunes adultes ou des enfants dont les réactions tuberculiniques sont restées négatives malgré 2 vaccinations par le B.C.G.
La Sarcoidose. Rapp. IV° Conf. Intern., un vol., p. 162, 1967, Masson et Cie, édit., Paris.

- 226 - MICHAEL M. Jr, COLE R.M., BEESON P.B. et OLSON B.J. - Sarcoidosis : preliminary report in a study of 350 cases, with special reference to epidemiology.
Amer. Rev. Tuberc., 1950, 32, 403.
- 227 - MICHELSON M.E. - Sarcoidosis : a review and an appraisal.
J. Amer. Med. Ass., 1948, 133, 1034.
- 228 - MILLER J.M. et FAVOUR C.B. - The lymphocytic origin of a plasma factor responsible for hypersensitivity in vitro of tuberculin type.
J. Exp. Med. 1951, 93, 1
- 229 - MILLER J.M., VAUGHAN J.R. et FAVOUR C.B. - The role of complement in the lysis of leucocytes by tuberculoprotein.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1951, 93, 1
- 230 - MITCHELL D.N., SILTZBACH L.E., SUTHERLAND I. et D'ARCY HART P. - Some further observations on the KVEIM test in relation to BCG vaccination and tuberculin sensitivity.
La Sarcoidose. Rapp. IV^o Conf. Intern., un vol., p.154, 1967, Masson et Cie édit. Paris.
- 231 - MOELLER P. - Case of BOECK's sarcoid with KVEIM reaction persisting through years.
Acta Dermat. Venercol. 1952, 32, 435.
- 232 - MOYER J.H. et ACKERMAN A.J. - Sarcoidosis : a clinical and roentgenological study of 28 cases.
Amer. Rev. Tuberc. 1950, 61, 299.
- 233 - MULLER W., WURM K. et FRANZ G. - Das Vorkommen einer den "rhumafactor" analogen Serums substanz bei Sarkoidose (Morbus BOECK)
Beitr Klin Tuberk 1961, 124, 462.
- 233 a - MULLER W., WURM K. et REINDELL H. - Tuberculose-Antikörper bei Morbus BOECK.
Beitr - Klin Tuberk - 1953 - 118 - 229
- 234 - MULLER-BERAT C.N. et MOULIAS R. - Le test de migration des leucocytes du sang périphérique (TML) - un nouveau test d'hypersensibilité retardée in vitro chez l'homme.
Presse Med., 1970, 78, 77.
- 235 - MUSTAKALLIO K.K. et HANNUKSELA M. - Fate of KVEIM material in skin.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis, Prague 1969, 143

- 236 - MUSTAKALLIO K.K., VUOPIO P., VIDEMAN T., VENESMAA P. et PUTKONEN T. - Immunoglobulin haptoglobin and transferrin in sarcoidosis, in relation to patients' KVEIM reactivity and stage of the disease.
Ann. Med. Int. Fenn, 1967, 56, 19
- 237 - NELSON C.T. - Observations on the KVEIM reaction in sarcoidosis of the American Negro.
J. Invest. Derm. 1948, 10, 15.
- 238 - NELSON C.T. - KVEIM reaction in sarcoidosis.
A.M.A. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 1949, 60, 377.
- 239 - NELSON C.T. - The KVEIM reaction in sarcoidosis.
J. Chron. Dis., 1957, 6, 150
- 240 NELSON C.T. et SCHWIMMER B - The specificity of the KVEIM reaction
J. Invest. Derm., 1957, 26, 55
- 241 - NITTER L. - Changes in chest roentgenogram in BOECK's sarcoid of lungs: study of course of disease in 90 cases.
Acta Radiol., 1953, Suppl. 105 - 1
- 242 - NIITU Y., NORIKAWA M., HASEGAWA S., SUETAKE T., KUBOTA H. et KOMATSU S. - An attempt to diagnose sarcoidosis in vitro.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis, Prague 1969, 163
- 243 - NOBECHI K. - Epidemiology of sarcoidosis in Japan - Preliminary report
Amer. Rev. Resp. Dis., 1961, 84, Suppl. 5, 148.
- 244 - NORBERG R. - Serum proteins and glucoproteins in sarcoidosis.
Acta Med.Scand., 1964, Suppl. 425, 43
- 245 - NORBERG R. - Studies in sarcoidosis I : serum proteins
Acta Med. Scand., 1964, 175, 359.
- 246 - NORBERG R. - Studies in sarcoidosis III : serum proteins in cases with concomitant E.N.
Acta Med. Scand., 1967, 161, 101.
- 247 - NORBERG R. - Studies in sarcoidosis IV - Serum immuno globulins levels
Acta Med. Scand., 1967, 161, 497

- 248 - NORBERG R. - The serum immuno-globulin levels in sarcoidosis.
La Sarcoidose. Rapp. IV° Conf. Intern., un vol., p. 261, 1967.
Masson et Cie édit., Paris.
- 249 - NORLIN M., LINBERG J., KATAOKA T. - Immuno-diffusion analysis
of sera from sarcoid patients.
La Sarcoidose, Rapp. IV° Conf. Intern., un vol., p. 283, 1967,
Masson et Cie édit. Paris.
- 249 a - NOWELL P.C. - Phytohaemagglutinin : an initiator of mitosis
in cultures of human leucocytes.
Cancer Res., 1961, 21, 518.
- 250 - ODEGAARD K. - Middlebrook's reaction in BOECK's sarcoid, lupus
vulgaris and erythematodes.
Acta Derm. Venereol. 1953, 33, 181.
- 251 - OLSSON S.E. - Results of KVEIM testing. Discussion
Acta Med. Scand., 1964, Suppl. 425, 186.
- 252 - O'NEILL E.F. et FAVOUR C.B. - Tissue culture analysis of tuberculin
hypersensitivity in man.
Amer. Rev. Tuberc., 1955, 72, 577.
- 253 - OPPENHEIM A. et POLLACK R.S. - BOECK's sarcoid (sarcoidosis)
Amer. J. Roentgenol. 1947, 57, 28
- 254 - OSGOOD E.E. et KRIPPAEHNE M.L. - The gradient tissue culture
method.
Exp. Cell. Res. 1955, 9, 116.
- 255 - PATNODE R.A. - Serum Immuno-globulin levels in sarcoidosis.
Amer. J. Clin. Path., 1966, 45, 393.
- 256 - PATNODE R.A., FURRA D. et CARPENTER R.L. - Effect of KVEIM
antigen on leukocytes of sarcoid patients.
J. Invest. Derm. 1965, 45, 65
- 257 - PAUTRIER L.M. - Une nouvelle grande réticulo-endothéliose ; la ma-
ladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN.
Un vol., 1940, Masson et Cie Edit. Paris.
- 258 - PEARMAIN G., LYCETTE R.A. et FITZGERALD P.H. - Tuberculin indu-
ced mitosis in peripheral blood leukocytes.
Lancet, 1963, i, 637.

- 259 - PEPYS J. - The relationship of non specific factors in the tuberculin reaction.
Amer. Rev. Tuberc., 1955, 71, 49
- 260 - PEPYS J. - Les précipitines contre différents extraits mycobacteriens et autres dans la sarcoidose.
J. Fr. Med. Chir. Thor., 1953, 17, 118.
- 261 - PEPYS J., RIDELL R.W., CITRON K.M. et CLAYTON Y.M. - Precipitins against extracts of hay and moulds in the serum of patients with farmer's lung, aspergillosis, asthma and sarcoidosis.
Thorax, 1962, 17, 366.
- 262 - PERSELLIN R.H., BAUM J. et ZIFF M. - Serum antibody response in sarcoidosis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1966, 121, 638
- 263 - PFISTERER S., WESPI H. et HERZOG H. - Beobachtung einiger Fälle von Morbus BOECK nach BCG - impfung.
Helv. Med. Acta 1954, 21, 439.
- 264 - PINNER M., WEISS M. et COHEN A.C. - Procutins and anticutins.
Yale J. Biol. Med., 1942, 15, 459.
- 265 - PUTKONEN T. - Über die intrakutanreaktion von KVEIM bei Lymphogranulomatosis benigna.
Acta Dermato Venereol. 1943, 23, Suppl. 10
- 266 - PUTKONEN T. - Über die Kveimreaktion bei lymphogranulomatosis benigna (Mit einem Beitrag zur Thermostabilität und Haltbarkeit des Antigens).
Acta Dermato Venereol. 1945, 25, 393.
- 267 - PUTKONEN T. - A case of skin tuberculosis with a positive KVEIM reaction as late as 5 years after injection of antigen.
Acta Dermato Venereol. 1952, 32, suppl. 29, 294.
- 268 - PUTKONEN T. - Serum of potent KVEIM antigen.
Acta Med. Scand., 1964, Suppl. 425, 83.
- 269 - PUTKONEN T. - Influence of prednisone on the KVEIM potency of sarcoid lymph nodes.
La Sarcoidose. Rapp. IV, Conf. Intern. un vol., p. 189, 1967, Masson et Cie Edit. Paris.

- 270 - PUTKONEN T., JOKINEN E.J. et MUSTAKALLIO K.K. - Unusual immunologic alterations in sarcoidosis during repeated KVEIM testing.
Amer. J. Med. 1965, 39, 985.
- 271 - PYKE D.A. et SCADDING J.G. - Effect of cortisone upon skin sensitivity to tuberculin in sarcoidosis.
Brit. Med. J., 1952, ii, 1126.
- 272 - QUINN E.L., BUNCH D.C. et YAGLE E.M. - The mumps skin test and complement fixation test as a diagnostic aid in sarcoidosis.
J. Invest. Dermatol., 1955, 24, 595.
- 273 - RABUCHIN A.E. - On sensitivity to tuberculin in patients with sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis. Prague 1969, 52.
- 274 - RAKOWER J. - Sarcoidal bilateral hilar lymphoma (LOFGREN's syndrome) ; a review of 31 cases.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1963, 87, 516.
- 275 - RAMEL E. - D'un "lupus pernio" (type SCHAUMANN) probablement déterminé par un bacille tuberculeux de type bovin.
Bull. Soc. Franc. de dermat. et syph. 1934, 41, 1332.
- 276 - RAMIREZ E.A., RAMIREZ de ARELLANO G. et SILTZBACH L.E. - Results of testing with KVEIM antigen in sarcoidosis suspects in Puerto Rico.
La Sarcoidose. Rapp. IV Intern. Conf. un vol., p. 219, 1967, Masson et Cie Edit. Paris.
- 277 - REFVEM O. - The pathogenesis of BOECK's disease (sarcoidosis)
Acta Med Scand, 1954, Suppl. 294, 1.
- 278 - REID J.D. - The role of atypical mycobacteria in sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis. Prague 1969, 28.
- 279 - REID L. et LORRIMAN G. - Lung biopsy in sarcoidosis, with special reference to bacteriological and microscopie features.
Brit. J. Dis. Chest., 1960, 54, 321.
- 280 - REISNER D. - BOECK's sarcoid and systemic sarcoidosis (BESNIER-BOECK-SCHAUMANN disease). A study of 35 cases.
Amer. Rev. Tuberc. 1944, 49, 289-437.
- 281 - RICCI M., LENZINI L., PASSALEVA A., et RICCA M. - Considerazioni sull'azione della Eitoeماغلوتينine di antigeni Tuberculosici e dell'antigene di KVEIM su culture linfocitarie di pazienti con sarcoidosi e con Malattie di Hodgkin.
Foliz Allerg. (Roma) 1966, 13, 11

- 282 - RICH A.R. et LEVVIS M.R. - The nature of allergy in tuberculosis as revealed by tissue culture studies.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 1932, 50, 115.
- 283 - RICHARDS L.D. et STEINGOLD L. - Enlarged hilar and paratracheal glands following BCG vaccination.
Brit. J. Tuberc. 1952, 46, 133.
- 284 - RICKER W. et CLARK M. - Sarcoidosis. A clinico pathological review of three hundred cases, including twenty-two autopsies.
Amer. J. Clin. Path., 1949, 19, 725.
- 285 - RILEY E.A. - BOECK's sarcoid, a review based upon a clinical study of fifty two cases.
Amer. Rev. Tuberc., 1950, 62, 231.
- 286 - RINGSTED J. et FEREBEE J.B. - On the standardization of the histopathologic reacting of the KVEIM test.
Acta Med. Scand., 1954, Suppl. 425, 88.
- 287 - ROGERS F.J. et HASERICK J.R. - Sarcoidosis and The KVEIM reaction
J. Invest. Dermat. 1954, 23, 389.
- 288 - ROGERS F.J. et HASERICK J.R. - Value of the KVEIM test as a diagnostic measure in sarcoidosis. A preliminary report.
Cleveland Clin. Quart. 1954, 21, 79.
- 289 - ROSTENBERG A. Jr et BREBIS G.J. - A study of the blocking effect of plasma and of lysed red blood cells on delayed allergic reactions.
J. Invest. Dermat. 1954, 23, 3.
- 290 - ROSTENBERG A. Jr, SZYMANSKI F.J., BREBIS G.J. et HAEBERLIN J.B. - Experimental studies on sarcoidosis. Persistence and survival of inoculated micro-organisms.
A.M.A. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 1953, 67, 306.
- 291 - ROTHBARD S., DOONEEF A.S. et HITE K.E. - Practical application of hemagglutination reaction in tuberculosis.
Proc. Soc. Exp. biol. 1950, 74, 72.
- 292 - RUDBERG-ROSS I. - The course and prognosis of sarcoidosis as observed in 296 cases.
Acta Tuberc. Pneumol. scand., 1962, 41, Suppl. 51

- 293 - RUPEC M. et BEHREND H. - The KVEIM reaction.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis, Prague 1969, 133
- 294 - SALVESEN H.A. - The sarcoid of BOECK, A disease of importance to internal medicine.
Acta Med. Scand., 1935, 86, 127.
- 295 - SANDOR F. - Development of sarcoid tubercles at the site of tuberculin injections.
Tubercle, 1958, 39, 372
- 296 - SANDS J.H., PALMER P.P., MAYOCK R.L. et CREGER W.P. -
Evidence for serologic hyperreactivity in sarcoidosis.
Amer. J. Med., 1955, 19, 401.
- 297 - SCADDING J.C. - Sarcoidosis, un vol. 1967, EYRE et SPOTTISWOODE
London.
- 298 - SCHAUMANN J. et SEEBERG G. - On cutaneous reactions in cases of lymphogranulomatosis benigna.
Acta Derm. Venereol. 1948, 28, 158.
- 299 - SEEBERG G. - Tuberculin sensitivity in lymphogranulomatosis benigna studied with depot tuberculin.
Acta Derm. Venereol 1951, 31, 426.
- 300 - SEEBERG G. - Studies on the "in vitro" lysis of leukocytes by tuberculin in pulmonary tuberculosis erythema induratum and lymphogranulomatosis benigna.
Acta Derm. Venereol. 1951, 31, 568.
- 301 - SEIBERT F.B. et NELSON J.N. - Electrophoresis of serum proteins in tuberculosis and other diseases.
Amer Rev. Tuberc., 1943, 47, 66
- 302 - SEIBERT F.B., SEIBERT M.V., ATNO A.J. et CAMPBELL H.W. -
Variations in protein and polysaccharide content of sera in chronic diseases : tuberculosis, sarcoidosis and carcinoma.
J. Clin. Invest., 1947, 26, 90.
- 303 - SELROOS O. - In vitro cultured lymphocytes in sarcoidosis.
La Sarcoidose Rapp. IV Conf. Intern. Un vol. p. 275, 1967, Masson et Cie, Edit. Paris

- 304 - SELROOS O. - The frequency, clinical picture and pragnosis of pulmonary sarcoisis in Finland.
Acta Med. Scand., 1939, Suppl. 503, 1.
- 305 - SHARMA O.P. - Correlation of in vivo delayed type hypersensitivity with in vitro lymphocyte transformation the sarcoidosis.
Thorax, 1969, 24, 510
- 306 - SHARMA O.P., HUGUES D.T.D. et JAMES D.G. - Immuno-suppressive therapy in sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis, Prague 1969, 247.
- 307 - SHARMA O.P., BAILEY A., DOE W.E. et JAMES D.G. - Immunological relationship between sarcoidosis and tuberculosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis, Prague 1969, 69
- 308 - SHARMA O.P., JAMES D.G., BIRD R. et WHITE E. - Immuno-globulins in sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis, Prague 1969, 65.
- 309 - SHELLEY W.B. et HURLEY H.J. - The allergic origin of zirconium deodorant granuloma.
Brit. J. Derm., 1958, 70, 75.
- 310 - SILTZBACH L.E. - Pulmonary sarcoidosis.
Amer. J. Surg. 1955, 89, 556.
- 312 - SILTZBACH L.E. - Current status of the NICKERSON-KVEIM reaction
Amer. Rev. Resp. Dis. 1961, 84, 89.
- 313 - SILTZBACH L.E. - The KVEIM test in sarcoidosis : a study of 750 patients
J. Amer. Med. Ass. 1961, 178, 476.
- 314 - SILTZBACH L.E. - Significance and specificity of the KVEIM reaction
Acta Med. Scand., 1964, Suppl. 425, 74.
- 315 - SILTZBACH L.E. - An International KVEIM test study.
Acta Med. Scand., 1964, Suppl. 425, 178.
- 316 - SILTZBACH L.E. - Concepts of sarcoidosis in the light of the KVEIM reaction
La Sarcoidose, Rapp. IV Conf. Intern. un vol., p. 129, 1967; Masson et Cie Edit., Paris.
- 317 - SILTZBACH L.E. - Sarcoidosis ; Clinical features and management.
Medical Clin. N. Amer. 1967, 51, 483.

- 318 - SILTZBACH L.E. - An international KVEIM test study (1960-1966)
La Sarcoidose Rapp. IV° Conf. Intern., un vol., p. 201, 1967,
Masson et Cie, Edit. Paris.
- 319 - SILTZBACH L.E. - Aspects cliniques et expérimentaux du test de
KVEIM.
Poumon Cocur - 1967, 23, 499.
- 320 - SILTZBACH L.E. et EHRLICH J.C. - The NICKERSON-KVEIM reaction
in sarcoidosis.
Amer. J. Med. 1954, 16, 790.
- 321 - SILTZBACH L.E. et RUTTENBERG M. - Physical and chemical proper-
ties of the active fraction of KVEIM suspensions.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis, Prague, 1969, 140.
- 322 - SILTZBACH L.E. et WARAICH B.A. - Effects of corticosteroid therapy on
KVEIM testing.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1969, 99, 614.
- 323 - SILTZBACH L.E., CELIKOGLU I.S. et HIRSCHHORN K. - In vitro stimu-
lation of peripheral blood lymphocytes in sarcoidosis
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis, Prague 1969, 81.
- 324 - SILTZBACH L.E., WARAICH B.A. et VIEIRA L.O.B.D. - Effects of oral
corticosteroids on KVEIM reactivity in 30 KVEIM-positive subjects
with sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis, Prague 1969, 137.
- 325 - SIMECEC C. - Considérations immunologiques dans la sarcoidose
endothoracique.
La Sarcoidose. Rapp. IV° Conf. Intern., un vol., p. 280, 1967,
Masson et Cie Edit. Paris.
- 326 - SIMECEC C., ZAVAZAL M., SACH J. et KULICH V. - Serum proteins
and complement in sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis, Prague 1969, 73.
- 327 - SINGER E.P., HENSLER N.M. et FLYNN P.F. - Sarcoidosis : an
analysis of 45 cases in a large military hospital.
Amer. J. Med., 1959, 26, 334.
- 328 - SINGER J.M., PLOTZ C.M., PERALTA F.M. et LYONS H.C. - The
presence of anti-gamma globulin factor in sera of patients with
active pulmonary tuberculosis.
Ann. Intern. Med., 1962, 56, 549.

- 329 - SMITH D.T. et SCOTT N.B. - Clinical interpretation of the MIDDLE-BROOK-DUBOS hemagglutination test.
Amer. Rev. Tuberc., 1950, 62, 121.
- 330 - SNEDDON I.B. - Berylliosis, a case report
Brit. Med. J. 1955, i, 1448.
- 331 - SNYDER G.B. - The fate of skin homografts in patients with sarcoidosis
Bull. Hopkins Hosp. 1964, 115, 81.
- 332 - SOHIER R. et GREGOIRE J. - Remarques sur le comportement après vaccination par le BCG. S.P. de deux sujets atteints de maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1945, 61, 315.
- 333 - SONDERGAARD G. - KVEIM's reaktion arvendt ved diagnosen af den pulmonale form af lymphogranulomatosis benigna, SCHAUAMANN
Ugeshr, Laeg, 1951, 113, 1412.
- 334 - SONES M. et ISRAEL H.L. - Altered immunologic reactions in sarcoidosis.
Ann. Intern. Med., 1954, 40, 260.
- 335 - SONES M. et ISRAEL H.L. - Results of BCG vaccination in offsprings of patients with sarcoidosis.
La Sarcoidose, Rapp. IV^e Conf. Intern., un vol., p. 229, 1957, Masson et Cie, Edit. Paris.
- 336 - SONES M., ISRAEL H.L., KRAIN R. et BEERMAN H. : KVEIM test in sarcoidosis and tuberculosis, Preliminary report.
J. Invest. Derm. 1955, 24, 353.
- 337 - SPANBERG J. - A clinical study of the haemagglutination reaction in sarcoidosis.
Acta Tuberc. Scand., 1959, Suppl. 46, 1.
- 338 - STEIGLEDER G.K., SILVA A. Jr., NELSON C.T. - Histopathology of the KVEIM test.
A.M.A. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 1961, 84, 828.
- 339 - STEIN A.A. - Zum benignen Miliarlupoid BOECK
Acta Derm. Venereol. 1934, 15, 386.
- 340 - STIRLING K. - Erythema nodosum with tuberculin neutralizing serum.
Report of 2 cases.
Amer. Rev. Tuberc., 1950, 62, 112.

- 341 - SUNDERMAN F.W. Jr et SUNDERMANN F.W. - Clinical applications of the fractionation of serum proteins by paper electrophoresis.
Amer. J. Clin. Path. 1957, 27, 125
- 342 - SUTHERLAND I., MITCHELL D.N. et D'ARCY HART P. - Incidence of intrathoracic sarcoidosis among young adults participating in a trial of tuberculosis vaccines.
Brit. Med. J. 1965, ii, 497.
- 343 - TEN HAVE H. - Klinische aspecte van de ziekte van BESNIER BOECK SCHAUMANN.
Un vol. GEBROEDERS HOITSEMA ed. Groningen 1958. Cité par LEBACQ (184)
- 344 - TOSSI B., CASSI E., VISCA U. et MALACCO E. - Azione blastigenetica del plasma di pazienti affecti da sarcoidosi sui linfociti sarcoidotici cmologhi in cultura.
Policlinica (Prat.) 1967, 74, 1381.
- 345 - TURLAP J. - La réaction de KVEIM.
Cah. Coll. Med. Hop. Paris, 1962, 3, 761.
- 346 - TURLAP J. - La réaction de KVEIM.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1964, 115, 609
- 347 - TURLAP J. - Anergie à la tuberculine et test de KVEIM dans la sarcoïdose.
Bull. Acad. Nat. Med. 1968, 132, 91.
- 348 - TURLAP J. - Données des épreuves allergo-immunologiques au cours de la sarcoïdose.
Med. et Hyg., 1968, 25, 41.
- 349 - TURLAP J. et BRUN J. - La sarcoïdose endothoracique de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN.
Un vol. Expansion Scient. Fr. Edit., Paris, 1955.
- 350 - TURLAP J., BATTISTI J.P. et MENAULT M. - Développement et signification de l'anergie cutanée à la tuberculine dans la sarcoïdose.
Rev. Tuberc. (Paris)- 1968, 32, 5.
- 351 - TURLAP J., BATTISTI J.P. et MENAULT M. - Anergie tuberculinique test de KVEIM et immuno-globulines sériques dans la sarcoïdose.
Poumon Coeur, 1968, 24, 625.

- 352 - TURKINGTON R.W. et BUCKLEY E.C. - Macroglobulinemia and sarcoidosis.
Amer. J. Med., 1950, 40, 150.
- 353 - ULSTRUP J.C. - Antistoffer mot tuberkelbakterien ved lymphogranulomatosis benigna.
Nord Med., 1951, 45, 598.
- 354 - URBACH F., SONES M. et ISRAEL H.L. - Passive transfer of tuberculin sensitivity to patients with sarcoidosis.
New Engl. J. Med., 1952, 247, 794.
- 355 - VERGINANO F., BLEFARI D., CAVALLERO P., SARTORIS F. et FAZIO M. - Trattamento immuno-depressivo con metilidiazina in alcune forme morbose iperergiche.
Minerva Med., 1969, 60, 3051.
- 356 - VERRIER JONES J. - Development of sensitivity to dinitrochlorobenzene in patients with sarcoidosis.
Clin. Exp. Immunol. 1967, 2, 477.
- 357 - VERRIER JONES J. et PEARSON J.E.G. - Correlation of DNCB response and clinical activity in patients with sarcoidosis.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis, Prague 1969, 59.
- 358 - WADE H.W. - Leprosy and sarcoid. The KVEIM test in leprosy patients and contacts.
J. Invest. Derm., 1951, 17, 337.
- 359 - WALLACE R. - Circulating antibody response in BCG vaccination, tuberculous infection and sarcoidosis.
Canad. Med. Ass., 1967, 96, 585.
- 360 - WANSTRUP J. - Cellular and immunological reactions in sarcoid tissue, with a view to the morphogenesis of granuloma formation.
Scand. J. Resp. Dis., 1968, Suppl. 65, 243.
- 361 - WANSTRUP J. et ELLING P. - Immunohistochemistry of sarcoidosis.
Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1968, 73, 37
- 362 - WARFENCE L.E. - BOECK's sarcoid experimentally produced by virulent human tubercle bacilli in a case of SCHAUMANN's disease.
Acta Med. Scand. 1968, 73, 37.

- 363 - WARFINGE L.E. - Über eine von abgetötenen tuberkelbazillen hervorgerufene hautreaktion bei lymphogranulomatosis benigna.
Acta Tuberc. Scand., 1945, 19, 125.
- 364 - van WAVEREN HOGERVORST J.W. - Reactions evoked with intradermal injections of normal human tissue suspensions ; comparison with the KVEIM test.
Dermatologica (Barel) 1965, 133, 449.
- 365 - WEEKS K.D. et SMITH D.T. - Lepromin test in BOECK's sarcoid.
Amer. J. Trop. Med., 1945, 25, 519.
- 366 - WEISSENBACH R.J. - Maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN : vaccination par le B.C.G. Etude des réactions à la tuberculine avant et après vaccination.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 1941, 48, 40
- 367 - WELLS A.Q. et WYLLIE J.A.H. - Tuberculin neutralizing factor in serum of patients with sarcoidosis.
Lancet, 1949, i, 439.
- 368 - WENDEL H., FRIEMEL H. et BROCK J. - Immunelektrophoretische Untersuchungen bei Tuberkulose und sarkoidosis der Lungen.
Z. Ges. Innere Med., 1959, 24, 269.
- 369 - WILLIAMS S.J. - Sarcoidosis presenting with polyarthritis.
Ann. Rheum. Dis., 1961, 20, 138.
- 370 - WILLIAMS R.H. et NICKERSON D.A. - Skin reaction in sarcoid.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1935, 33, 403.
- 371 - WYNNE WILLIAMS M. et EDWARDS G.F. - Bilateral hilar lymphadenopathy ; its association with erythema nodosum.
Lancet, 1954, i, 278.
- 372 - YOUNG R.C., TITUS-DILLION P.Y., SCHNEIDER M.L., SHELTON T.G., HACKNEY R.L. et HARDEN K.A. - Sarcoidosis in Washington, D.C. - Clinical observations on 105 Negro patients.
Abstracts of the Vth Intern. Conf. on sarcoidosis, Prague 1969, 197
- 373 - ZINNEMAN H.H., HALL W.H. et HELLER B.I. - Acquired agammaglobulinemia. Report of 3 cases.
J. Amer. Med. Ass., 1954, 155, 1390.



